

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

научно-практический журнал

**УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

---

scientific practical journal

**UNIVERSITY CLINIC**

**№ 4 (37), 2020**

**Главный редактор**

Игнатенко Г.А.

**Зам. главного редактора**

Колесников А.Н.

**Ответственный секретарь**

Смирнов Н.Л.

**Редакционная коллегия**

Абрамов В.А. (Донецк)

Васильев А.А. (Донецк)

Ватутин Н.Т. (Донецк)

Джоджуа А.Г. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Коктышев И.В. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Чурилов А.В. (Донецк)

**Редакционный совет**

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Каливрадзиян Э.С. (Воронеж)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Седаков И.Е. (Донецк)

Селезнев К.Г. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

**Университетская Клиника**  
научно-практический журнал**University Clinic**  
scientific practical journal

№ 4 (37), 2020

**Учредитель журнала**ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский  
университет имени М. Горького»**Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации**

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

**Издатель журнала**ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский  
университет имени М. Горького»**Адрес редакции и издателя**

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций (Приказ МОН ДНР № 1466 от 26.12.2017 г.)

Журнал зарегистрирован и индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus International (ICI)

Рекомендовано к изданию  
Ученым советом  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Подписано в печать 30.11.2020

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

## Содержание

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева, Л.А. Васякина, Д.В. Куршин ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ..... 5	Н.Н. Бондаренко, Д.С. Дубовик ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ АНТРАЛЬНОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФУЗНЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ..... 53
Р.В. Басий, Ю.В. Довгялло, К.М. Вельма ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕОМЕТРИИ ПОВЕРХНОСТНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВ- НОГО МОЗГА ..... 10	А.Э. Багрий, К.А. Ступакова, Л.И. Ткаченко, О.Е. Супрун, Е.Р. Цирковская ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТО- ПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА): СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ..... 58
А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТ- ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ..... 14	В.Ю. Чернецкий СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НАКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ..... 66
М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий, О.С. Евтушенко, М.В. Ефименко ВОЗМОЖНОСТИ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ ..... 20	Н.Ю. Кривонос, В.В. Коломиец ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ..... 77
В.А. Васильев, К.А. Мурейси, Р.В. Басий, И.П. Вакуленко, И.В. Коктышев МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ УЛЬ- ТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 26	О.С. Антропова, Ю.И. Стрельченко СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗ- НИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ..... 84
Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ..... 31	А.Н. Лихолетов КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПАЛАЧА III ТИПА ..... 90
Ю.В. Довгялло, К.М. Вельма, Е.А. Горбачева ВОЗРАСТНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВЕЛИЧИНЫ ПОКАЗАТЕЛЯ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ ..... 37	S.Y. Taneva MEDICAL DISCOVERIES, DISEASES AND SYNDROMES IN EPONYMOUS TERMINOLOGY (BASED ON ENGLISH, RUSSIAN AND BULGARIAN MEDICAL DISCOURSE) ..... 97
А.Н. Колесников, А.А. Алексеенко ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ В СТОМАТОЛОГИИ ..... 42	С.В. Налётов, Н.В. Коньшева, Я.Ю. Галаева, И.А. Сидоренко, О.С. Налётова, Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский, Э.Л. Белевцова ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЕТНОСТНОГО ПОДХОДА В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА НА КАФЕДРЕ ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ..... 102
А.В. Налетов, Д.В. Каспир, Н.П. Гуз, О.С. Налетова ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТИН- ФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИ- КА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19..... 48	Е.А. Савченко, Е.В. Середенко ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ СЕЛЛЯРНОЙ И ПАРАСЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТЕЙ ..... 107
	Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА..... 122
	И.С. Греков, М.В. Грушина МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ..... 131
	Памяти профессора Каливрадзияна Э.С..... 139



УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).614

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева,  
Л.А. Васякина, Д.В. Куршин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк  
Республиканский центр профпатологии и реабилитации МЗ ДНР, Донецк

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ

Пылевая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных проблем современной пульмонологии, что обусловлено ее распространенностью в промышленных регионах [6]. Заболевание имеет общие механизмы развития и прогрессирования с непылевым вариантом обструктивной болезни, но отличается особенностями воспалительной и иммунологической реакции организма на аспирируемую угольную пыль в виде появления как местных, так и системных проявлений [4]. Профессиональная ХОБЛ развивается на фоне длительного контакта респираторной системы с частицами угольной пыли чаще органического, реже – неорганического происхождения [9]. Пылевая ХОБЛ устанавливается при постоянной аспирации угольной пыли не менее чем в течение 7 лет и превышении предельно допустимой концентрации пыли не менее, чем в 2 раза.

Диагностика пылевых заболеваний легких часто затруднена из-за неспецифичности клинических проявлений [9]. Ранние формы, как правило, не диагностируются, хотя именно на этом этапе возможна реальная медицинская и социальная реабилитация, сохранение трудоспособности при прекращении контакта с этиологическим фактором и реверсии воспалительных изменений [4-5].

Несмотря на то, что клиническая эффективность и безопасность гипербарической оксигенации (ГБО) при лечении непылевой ХОБЛ продемонстрирована в многочисленных исследованиях и имеет высокий уровень доказательности, опыт ее применения при профессиональной пылевой обструктивной болезни остается до настоящего времени недостаточным, а эффективность – не доказанной [8]. При использовании ГБО у больных ХОБЛ непылевой этиологии достигается активация антиоксидантных ферментов и формирование адаптации к гипоксии [2].

Отсутствуют и обобщающие данные о влиянии ГБО на маркеры перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, имеющие тесную взаимосвязь с процессами системного и локального (эндобронхиального) воспаления именно у такой категории больных [1, 7].

**Цель работы** заключалась в анализе влияния двух режимов терапии на показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных пылевой ХОБЛ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 больных ХОБЛ пылевой этиологии, которые находились на лечении в Республиканском центре профпатологии и реабилитации МЗ ДНР.

Верификация диагноза и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD (2017). Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1)/функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 70%, прирост ОФВ1 < 12% и < 200 мл при проведении пробы с бета-2 агонистом.

Критериями включения в исследование были: мужчины в возрасте от 35 до 60 лет, стаж работы в подземных условиях угольных шахт – 10 и более лет; письменное согласие на участие в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно современным критериями [9]; пациенты ХОБЛ 2-ой и 3-ей стадий заболевания в фазе обострения; 2 и более признака обострения (усиление одышки, повышение продукции мокроты или ее гнойности).

Пациенты, включенные в исследование, методом случайной выборки были распределе-

ны в 3 группы наблюдения, гомогенные по полу ( $\chi^2=0,34$ ,  $p=0,68$ ), возрасту ( $t=0,2$ ,  $p=0,90$ ), длительности и тяжести заболевания ( $t=0,85$ ,  $p=0,11$  и  $\chi^2=0,33$ ,  $p=0,26$  соответственно): 1-я ( $n=18$ ) включала пациентов, которые, кроме базисного лечения, получали сеансы ГБО; 2-я ( $n=19$ ) – беклометазон дипропионат в дозе 800 мкг/сутки; в 3-ю ( $n=21$ ) группу вошли больные, получавшие только базисную терапию, которая предусматривала использование бронхолитика (тиотропия бромид) и антибиотиков (при наличии признаков активной бронхиальной инфекции). Дополнительно пациенты использовали ингаляционный сальбутамол в режиме «по требованию».

В группу контроля включены 30 практически здоровых мужчин аналогичного пола и возраста.

Сеансы ГБО проводились в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления – 0,2-0,5 атм., экспозиция изопрессии – 30-40 минут.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние системы антиоксидантной защиты определялись по концентрации в крови малонового диальдегида (МДА), антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Концентрацию МДА определяли колориметрическим методом с использованием тиобарбитуровой кислоты. АОА определяли по методу Г.

И. Клебанова и соавт. Уровень СОД исследовали хемилюминесцентным методом. Каталазу в мембранах эритроцитов изучали методом генерализации супероксид-анион-радикалов в системе NADH. Гемолизат эритроцитов (1:100) готовили с использованием 5мл трис HCl буфера (pH-7,4).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Цифровые значения представлены в таблице как средние значения и их ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий количественных показателей оценивалась при помощи t критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современной концепции ХОБЛ, патофизиологической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей является хронический воспалительный процесс, когда в ответ на воздействие повреждающих факторов внешней среды (в том числе угольной пыли) нарушается баланс между активностью про – и антиоксидантных систем, а также формируется дисбаланс активности протеолитических и антипротеолитических систем [1, 7].

Таблица.

Динамика показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в процессе курсового лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Здоровые	Группы больных			
		1-я	2-я	3-я	
МДА, нмоль/мл	исходно	1,36±0,06	3,38±0,11	3,41±0,10	3,31±0,12
	через 7 дней		2,90±0,12**	2,99±0,11**	3,01±0,14*
	через 14 дней		1,87±0,09***	2,01±0,12***	2,99±0,15*
АОА, %	исходно	53,2±0,6	46,4±0,7	48,1±0,8	47,5±0,9
	через 7 дней		49,3±0,9*	49,0±0,7	48,1±0,7
	через 14 дней		51,0±0,8***	50,2±0,9	49,3±0,8
СОД, мкг/г Hb	исходно	1,56±0,03	0,61±0,01	0,63±0,02	0,65±0,03
	через 7 дней		0,78±0,02***	0,70±0,01**	0,67±0,02
	через 14 дней		0,97±0,03***	0,77±0,02***	0,70±0,01
Каталаза, мкг/г Hb	исходно	7,36±0,11	6,02±0,14	6,04±0,12	6,07±0,13
	через 7 дней		6,87±0,12***	6,61±0,11*	6,48±0,12*
	через 14 дней		7,01±0,09***	6,71±0,10**	6,54±0,11**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  различия показателей между исходными данными и через 14 дней лечения статистически достоверны.

Показатели липопероксидации у больных ХОБЛ в 3-х группах оказались достоверно выше, чем в группе контроля (см. табл.). Так, содержание МДА было выше, чем у здоровых, в среднем в 2,5 раза ( $1,36 \pm 0,06$  нмоль/мл). Величина АОА плазмы, напротив, была более низкой, чем у здоровых, и составила в 1-ой группе  $46,4 \pm 0,7\%$ , во 2-ой –  $48,1 \pm 0,8\%$  и в 3-ей –  $47,5 \pm 0,9\%$ . Уровень каталазы в эритроцитах был достоверно ниже, чем у здоровых лиц ( $7,36 \pm 0,11$  мкг/г НЬ). Активность СОД во всех трех группах была примерно в 2,5 раза ниже по сравнению с данными группы здоровых лиц ( $1,56 \pm 0,03$  мкг/г НЬ,  $p < 0,001$ ).

Терапия ГБО, бекламетазоном дипропионатом и тиотропиум бромидом положительно влияла на динамику МДА, который во всех 3-х группах снизился, однако показатели различались. Так, на фоне лечения ГБО (1-я группа наблюдения) к 7-му дню лечения МДА снизился с  $3,38 \pm 0,11$  до  $2,90 \pm 0,12$  нмоль/мл (на  $14,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), к 14-му дню – до  $1,87 \pm 0,09$  нмоль/мл (на  $44,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Проводимая терапия ГБО оказывала благоприятное воздействие и на динамику АОА, которая к 7-му дню лечения возросла с  $46,4 \pm 0,7$  до  $49,3 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ), к 14-му дню – до  $51,0 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,01$ ). Активность каталазы в эритроцитах на фоне лечения ГБО увеличилась к 7-му дню лечения с  $6,02 \pm 0,14$  до  $6,87 \pm 0,12$  мкг/г НЬ (на  $14,1\%$ ,  $p < 0,001$ ), к 14-му дню – до  $7,01 \pm 0,09$  мкг/г НЬ (на  $16,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). Терапия ГБО в сочетании с бронхолитиками благоприятно влияла и на динамику СОД, уровень которой на 7-ой день лечения вырос с  $0,61 \pm 0,01$  до  $0,78 \pm 0,02$  мкг/г НЬ (на  $27,8\%$ ,  $p < 0,001$ ). По окончании курсового лечения СОД возрастала на  $59,0\%$  и составила  $0,97 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), в то же время она продолжала оставаться повышенной в 1,6 раза по сравнению с показателями у здоровых.

На фоне лечения бекламетазоном дипропионатом к 7-му дню лечения МДА снизился с  $3,41 \pm 0,10$  до  $2,99 \pm 0,11$  нмоль/мл (на  $12,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), к 14-му дню – до  $2,01 \pm 0,12$  нмоль/мл (на  $41,0\%$ ,  $p < 0,001$ ). У больных, получавших бекламетазона дипропионат, к 7-му дню лечения АОА увеличилась с  $48,1 \pm 0,8$  до  $49,0 \pm 0,7\%$  ( $p > 0,1$ ), к 14 дню – до  $50,2 \pm 0,9\%$  ( $p > 0,1$ ), уровень каталазы увеличился с  $6,04 \pm 0,12$  до  $6,61 \pm 0,11$  мкг/г

НЬ к 7-му дню лечения (на  $9,4\%$ ,  $p < 0,05$ ) и до  $6,71 \pm 0,10$  мкг/г НЬ (на  $11,1\%$ ,  $p < 0,001$ ) к 14-му дню. Сочетанная терапия бекламетазоном дипропионатом и бронхолитиками способствовала позитивному изменению СОД на 7-ой день лечения с  $0,63 \pm 0,02$  до  $0,70 \pm 0,01$  мкг/г НЬ (на  $11,1\%$ ,  $p < 0,01$ ), уровень которой на фоне дальнейшего лечения продолжал увеличиваться и к 14-му дню составил  $0,77 \pm 0,02$  мкг/г НЬ (на  $22,2\%$ ,  $p < 0,001$ ). Несмотря на положительную динамику СОД в процессе лечения, анализируемый показатель по окончании курсового лечения оставался сниженным в 2 раза по сравнению с показателем здоровых лиц. Базисная терапия также оказывала позитивное влияние на динамику МДА, который к 7-му дню лечения снизился с  $3,31 \pm 0,12$  до  $3,01 \pm 0,14$  нмоль/мл (на  $9,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), а к 14-му дню – до  $2,99 \pm 0,15$  нмоль/мл (на  $9,7\%$ ,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что, несмотря на значительное снижение содержания МДА на фоне лечения, он не достиг показателей нормы. На фоне базисной терапии АОА претерпевала незначительные изменения как к 7-му, так и к 14-му дню лечения. В группе больных, получавших базисную терапию, к 7-му дню лечения каталаза увеличилась с  $6,07 \pm 0,13$  до  $6,48 \pm 0,12$  мкг/г НЬ (на  $6,7\%$ ,  $p < 0,05$ ), к 14-му дню – до  $6,54 \pm 0,11$  мкг/г НЬ (на  $7,7\%$ ,  $p < 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

1. У больных пылевой ХОБЛ установлена выраженная разбалансировка процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в виде не только существенного преобладания активности свободного радикального окисления, но и выраженной депрессии антиоксидантных механизмов защиты.

2. ГБО как компонент комплексной лечебной программы обладает самостоятельным активным антиоксидантным воздействием.

3. Можно полагать, что восстановление утраченной антиоксидантной защиты на фоне активации процессов липопероксидации является одним из значимых механизмов, лежащих в основе противовоспалительной эффективности у больных пылевой ХОБЛ.

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева, Л.А. Васякина, Д.В. Куршин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк  
Республиканский центр профпатологии и реабилитации МЗ ДНР, Донецк

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ

Пылевая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из традиционных проблем современной пульмонологии, что обусловлено ее распространенностью в промышленных регионах. Несмотря на то, что клиническая эффективность и безопасность гипербарической оксигенации (ГБО) при лечении ХОБЛ продемонстрирована в многочисленных исследованиях и имеет высокий уровень доказательности, опыт ее применения при данной патологии остается до настоящего времени недостаточным, а эффективность – не доказанной.

Цель работы заключалась в анализе влияния разных режимов терапии на показатели липопероксидации у больных пылевой ХОБЛ.

В исследование включены 58 больных ХОБЛ пылевой этиологии. Пациенты методом случайной выборки были распределены в 3 группы наблюдения, однородные по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания: 1-я (n=18) включала пациентов, которые, кроме базисного лечения, получали сеансы ГБО; 2-я (n=19) – беклометазон дипропионат в дозе 800 мкг/

сутки; в 3-ю (n=21) группу вошли пациенты, получавшие только базисную терапию, которая предусматривала использование бронхолитика (тиотропия бромида) и антибиотиков.

Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов и состояния системы антиоксидантной защиты определялись концентрация в крови малонового диальдегида, антиокислительная активность, активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Выводы. У больных пылевой ХОБЛ установлена выраженная разбалансировка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в виде не только существенного преобладания активности свободного радикального окисления, но и выраженной депрессии антиоксидантных механизмов. ГБО как компонент комплексной лечебной программы обладает самостоятельным активным антиоксидантным воздействием.

**Ключевые слова:** показатели липопероксидации, пылевая ХОБЛ, разные режимы терапии.

Г.А. Ignatenko, I.V. Mukhin, E.G. Lyashenko, E.N. Kosheleva, L.A. Vasyakina, D.V. Kurshin

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk  
Republican Center for Occupational Pathology and rehabilitation of the Ministry of Public Health of the DPR, Donetsk

### DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION INDICATORS IN PATIENTS WITH DUSTY CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE BACKGROUND OF TWO THERAPY MODES

Dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the traditional problems of modern pulmonology, due to its prevalence in industrial regions. Despite the fact that the clinical efficacy and safety of hyperbaric oxygenation (HBO) in the treatment of COPD has been demonstrated in numerous studies and has a high level of evidence, the experience of its use in this pathology remains insufficient to date, and its effectiveness has not been proven.

The aim of the work was to analyze the effect of different therapy regimens on lipid peroxidation indices in patients with dusty COPD.

The study included 58 patients with COPD of dust etiology. The patients were randomly assigned into 3 observation groups, homogeneous by sex, age, duration and severity of the disease: 1st (n=18) included patients who, in addition to basic treatment, received HBO sessions, 2nd (n=19) – beclomethasone dipropionate at a dose of 800

µg / day, the third (n=21) group included patients who received only basic therapy, which included the use of a bronchodilator (tiotropium bromide) and antibiotics.

To assess the intensity of lipid peroxidation and the state of the antioxidant defense system, they were determined by the concentration of malonaldehyde in the blood, antioxidant activity, superoxide dismutase and catalase activity.

Conclusions. In patients with dusty COPD, a pronounced imbalance in the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection was established in the form of not only a significant predominance of free radical oxidation activity, but also a pronounced depression of antioxidant mechanisms. HBO as a component of a comprehensive treatment program has an independent active antioxidant effect.

**Key words:** indicators of lipid peroxidation, dusty COPD, different regimens of therapy.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Вестник РАМН. 2001; 3: 45-51.
2. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилита-

### PREFERENCES

1. Velichkovskii B.T. Svobodnoradikal'noe okislenie kak zveno srochnoi i dolgovremennoi adaptatsii organizma k faktorom okruzhayushchei sredy. Vestnik RAMN. 2001; 3: 45-51 (in Russian).
2. Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glazkova I.I. Reabilitatsiya

- ция при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 352.
3. Николенко О.Ю., Ластков Д.О. Причины обострения хронической обструктивной болезни легких у горнорабочих угольных шахт. Реабилитация и профилактика. Университетская клиника. 2019; 3: 49-53.
  4. Ахмадишина Л.З., Коротина Г.Ф., Кочетова О.В. и соавт. Профессиональный хронический бронхит: роль полиморфных вариантов генов ферментов-антиоксидантов в формировании предрасположенности к заболеванию. Пульмонология. 2008; 2: 68-72.
  5. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОБЛ. Український пульмонологічний журнал. 2012; 2: 6-8.
  6. Anzueto A.R. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. Am. J. Med. 2006; 119 (10), Suppl. 1: 46-53.
  7. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Wouters E.F., Franssen F.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Lancet Respir. Med. 2016; 4 (11): 911-924.
  8. Mihaltan F. Hyperbaric oxygenation a new alternative on the therapy of obstructive lung disease. Pneumologia. 2003; 52 (2): 123-125.
  9. Денисенко А.Ф., Джоджуа А.Г. Критерии диагностики профессиональных заболеваний. Донецк; 2020. 184.
- pri zabolevaniyakh organov dykhaniya. M.: GEOTAR-Media; 2010. 352 (in Russian).
  3. Nikolenko O.Yu., Lastkov D.O. Prichiny obostreniya khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh u gornorabochikh ugol'nykh shakht. Reabilitatsiya i profilaktika. Universitetskaya klinika. 2019; 3: 49-53 (in Russian).
  4. Akhmadishina L.Z., Korytina G.F., Kochetova O.V. i soavt. Professional'nyi khronicheskii bronkhit: rol' polimorfnykh variantov genov fermentov- antioksidantov v formirovanii predraspolozhennosti k zabolevaniyu. Pul'monologiya. 2008; 2: 68-72 (in Russian).
  5. Feshchenko Yu.I. Novaya redaktsiya global'noi initsiativy po KhOBL. Ukraïns'kii pul'monologichnii zhurnal. 2012; 2: 6-8 (in Russian).
  6. Anzueto A.R. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. Am. J. Med. 2006; 119 (10), Suppl. 1: 46-53.
  7. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Wouters E.F., Franssen F.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Lancet Respir. Med. 2016; 4 (11): 911-924.
  8. Mihaltan F. Hyperbaric oxygenation a new alternative on the therapy of obstructive lung disease. Pneumologia. 2003; 52 (2): 123-125.
  9. Denisenko A.F., Dzhodzhuia A.G. Kriterii diagnostiki professional'nykh zabolevanii. Donetsk; 2020. 184 (in Russian).

УДК 611.133.33+611.145.1]-091;614.1  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).537

**Р.В. Басий, Ю.В. Довгялло, К.М. Вельма**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕОМЕТРИИ ПОВЕРХНОСТНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Увеличение количества случаев сосудистой патологии требует поиска новых подходов к ее ранней диагностике, в том числе на доклинической стадии. Преобладающая причина смертности во всем мире – ишемический инсульт, поэтому изучение морфофункциональных особенностей артериального русла головного мозга является актуальной задачей современной медицины [1]. С математической точки зрения, поверхностное артериальное русло головного мозга представляет собой фрактальную структуру, равномерность распределения которой на поверхности больших полушарий, ствола мозга и мозжечка может служить морфологической основой оценки адекватности кровоснабжения различных отделов головного мозга [2].

Развитие патологии вне- или внутричерепных артерий может быть причиной упрощения или, наоборот, усложнения организации поверхностного артериального русла, «хаотической» динамики фрактальной геометрии [3, 4]. Перспективные диагностические методы визуализации поверхностных и внутримозговых артерий, несомненно, требуют количественной характеристики этой самой пространственной неоднородности. [5, 6]. Морфометрическим показателем, позволяющим не только визуально, но и количественно, а значит, объективно оценить изменения поверхностной артериальной сети, может служить фрактальный индекс. Однако отсутствие эталона нормы данного маркера для различных отделов поверхностного артериального русла сдерживает использование этого метода для диагностики сосудистой патологии [7]. Рядом с этой проблемой стоит вопрос оценки половых отличий организации поверхностной сосудистой сети и, как следствие, различий в значениях фрактального индекса для лиц мужского и женского пола.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Установить значения показателя фрактального индекса поверхностного артериального русла различных отделов верхнелатеральной

поверхности больших полушарий в зависимости от пола.

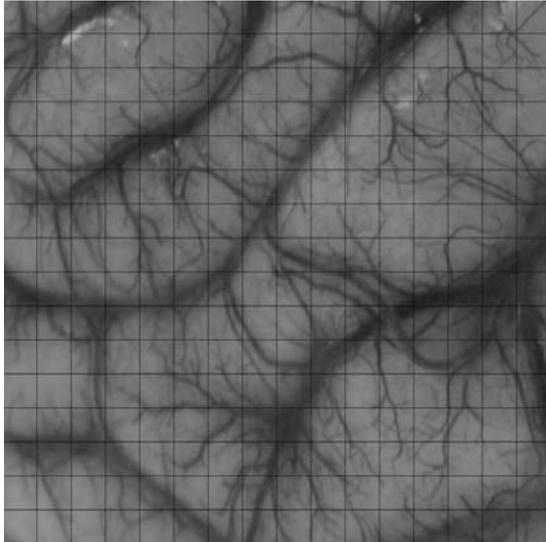
### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В соответствии с целью и задачами работы был определен фрактальный индекс поверхностного артериального русла верхнелатеральной поверхности головного мозга 24 людей в возрасте 33-65 лет, причина смерти которых не связана с сосудистой патологией, из них 12 мужчин и 12 женщин. Расчет фрактального индекса производился методом box-counting [8].

На первом этапе производилась фотосъемка поверхностной артериальной сети конвексимальной поверхности больших полушарий при помощи зеркального фотоаппарата Nikon 3110 с использованием морфометрического маркера для дальнейших расчетов абсолютных размеров исследуемой области. Обработка и анализ полученных цифровых изображений осуществлялась в компьютерной программе Adobe Photoshop. С помощью экранной пиксельной линейки SP ruler на изображении отмерялись и далее вырезались два участка квадратной формы 4×4 см (для лобной и теменной долей) и два участка 2×2 см (для затылочной и височной долей).

На полученное изображение накладывалась морфометрическая сетка, состоящая из четырех квадратов (ячеек) со сторонами размером 1/2 стороны исследуемого участка, и подсчитывалось количество ячеек, в которых находились фрагменты артериального русла (см. рис.).

Далее последовательно накладывались сетки с меньшим размером стороны ячеек – в два, четыре, восемь раз по сравнению с первой. Количество ячеек каждой последующей сетки, следовательно, увеличивалось в четыре раза. Результаты подсчета квадратов сетки, содержащих фрагменты артериального русла, заносились в таблицу и использовались для дальнейшей ста-



**Рис.** Один из этапов определения количества ячеек морфометрической сетки, содержащих элементы артериального русла верхнелатеральной поверхности затылочной доли правого полушария.

статистической обработки. Подсчет элементов артериального русла проводился, начиная с третьего этапа, поскольку на первых двух этапах количество ячеек сетки и количество ячеек, содержащих элементы артериального русла, совпадали.

Далее вычислялся натуральный логарифм двух чисел: числа, обратного размеру ячейки,  $-\ln(1/\text{BoxSize})$  и числа, соответствующего количеству квадратов сетки, содержащих фрагменты артериальной сети,  $-\ln(N)$ . На основании полученных данных с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel строился график зависимости  $\ln(N)$  от  $\ln(1/\text{BoxSize})$  и рассчитывалось уравнение линейной регрессии. Коэффици-

циент перед переменной в уравнении линейной регрессии, определяющий угол наклона графика к оси абсцисс, и представляет собой фрактальный индекс. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи лицензионной компьютерной программы MedStat. Выбор того или иного статистического критерия определялся законом распределения частот величин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе были определены параметры описательной статистики показателей фрактального индекса лобной, теменной, затылочной и височной долей больших полушарий отдельно для лиц мужского и женского пола. Для статистической обработки использовались параметрические критерии, поскольку распределение частот величин изучаемого показателя соответствовало нормальному закону (см. табл.).

Среднее значение фрактального индекса верхнелатеральной поверхности лобной доли больших полушарий составило у мужчин  $1,737 \pm 0,03773$ , у женщин –  $1,8445 \pm 0,03878$ , верхнелатеральной поверхности теменной доли у мужчин –  $1,715 \pm 0,03602$ , у женщин –  $1,729 \pm 0,02431$ , затылочной доли у мужчин –  $1,827 \pm 0,01395$ , у женщин –  $1,856 \pm 0,01901$ , среднее значение фрактального индекса височной доли оказалось равным  $1,786 \pm 0,01752$  у мужчин и  $1,818 \pm 0,01987$ . При этом размах значений показателя фрактального индекса лобной доли составил 0,42 единицы у мужчин и 0,39 единицы у женщин, теменной доли – 0,42 единицы у мужчин и 0,24 единицы у женщин, затылочной доли – 0,15 единиц у мужчин и 0,25 единиц у женщин,

**Таблица.** Параметры описательной статистики показателя фрактального индекса верхнелатеральной поверхности лобной, теменной и затылочной долей больших полушарий в зависимости от пола (n=48)

		Среднее	Минимум	Максимум	Ошибка среднего	Левый ДИ (95%)	Правый ДИ (95%)
Лобная доля	муж.	1,737	1,5717	1,9919	0,0377	1,654	1,821
	жен.	1,84405	1,5046	1,8963	0,0388	1,7432	1,794
Теменная доля	муж.	1,715	1,4719	1,8912	0,036	1,636	1,795
	жен.	1,729	1,6083	1,8484	0,0243	1,676	1,783
Затылочная доля	муж.	1,827	1,7488	1,8946	0,01395	1,796	1,858
	жен.	1,856	1,6681	1,9146	0,019	1,815	1,898
Височная доля	муж.	1,786	1,7131	1,825	0,0175	1,747	1,825
	жен.	1,818	1,6813	1,8034	0,0199	1,774	1,862

Примечания: n – количество исследованных полушарий головного мозга,

височной доли – 0,12 единиц у мужчин и женщин.

Однако существенный интерес представлял вопрос наличия или отсутствия достоверных отличий между показателями фрактального индекса верхнелатеральной поверхности у лиц мужского и женского пола. Для определения наличия или отсутствия достоверных отличий использовался параметрический критерий Стьюдента. Оказалось, что значения изучаемого показателя достоверно не отличаются на верхнелатеральной поверхности соответственных долей у мужчин и женщин ( $p > 0,05$ , где  $p$  – коэффициент достоверности отличий Стьюдента).

Определение фрактального индекса верхнелатеральной поверхности разных долей больших полушарий позволило количественно оценить плотность расположения артериального русла на верхнелатеральной поверхности больших полушарий. Статистические сравнения полученных результатов показали, что значения фрактального индекса не отличаются у лиц мужского и женского пола. Это позволяет говорить о том, что данный морфометрический показатель не зависит от пола, а фрактальный анализ может служить универсальным методом оценки адекватности кровоснабжения больших полушарий головного мозга.

Фрактальный анализ представляет собой еще развивающийся метод оценки свойств и характеристик анатомических структур, который обладает рядом преимуществ, главное из которых – объективность. В контексте использования при исследовании поверхностной артериальной сети больших полушарий этот метод может являться универсальным для лиц обоего пола. Среди перспектив развития данного метода – совершенствование механизма вычисления фрактального индекса и его максимальная автоматизация, разработка эталонных значений фрактального индекса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медицинская наука требует использования новых прогрессивных методов исследования. При этом для получения объективных результатов рационально использовать методы, позволяющие получить количественные характеристики. Также целесообразно применение максимально универсальных методов для простоты и скорости исследования. Одним из таких современных методов определения количественных морфометрических характеристик поверхностного артериального русла больших полушарий является фрактальный анализ.

*Р.В. Басий, Ю.В. Довгялло, К.М. Вельма*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕОМЕТРИИ ПОВЕРХНОСТНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Рост частоты сосудистой патологии во всем мире заставляет искать новые методы ее ранней диагностики, в том числе на доклинической стадии. Фрактальный анализ является примером объективного метода оценки адекватности кровоснабжения того или иного органа, а значит, может служить маркером морфофункциональных отклонений со стороны артериального русла, в том числе головного мозга. Суть данного метода заключается в определении сложности организации сосудистой сети, меры заполнения пространства исследуемым объектом, в данном случае – элементами артериального русла.

Актуальным для дальнейших исследований является вопрос изучения нормальных показателей фрактального индекса различных отделов поверхностного артериального русла больших полушарий у лиц мужского и женского пола, которые могли бы служить эталоном нормы и использоваться для оценки адекватности кровоснабжения той или иной области конвексимальной поверхности полушарий.

Целью исследования явилось сравнение количественных характеристик поверхностной артериальной сети конвексимальной поверхности больших по-

лушарий методом фрактального анализа у лиц мужского и женского пола.

Материал и методы. В соответствии с целью работы было исследовано поверхностное артериальное русло верхнелатеральной поверхности лобной, теменной, затылочной и височной долей 24 людей обоего пола, из них 12 мужчин и 12 женщин. Для расчета фрактального индекса использовался метод box counting. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы MedStat.

Результаты. В ходе статистической обработки полученных результатов не было выявлено достоверных отличий между значениями фрактального индекса, характеризующего поверхностное артериальное русло лобной, теменной, затылочной и височной долей у мужчин и женщин, а значит, одно эталонное значение показателя фрактального индекса может использоваться у лиц обоего пола.

Заключение. Современная медицинская наука требует использования новых прогрессивных методов исследования. При этом для получения объективных результатов рационально использовать методы,

позволяющие получить количественные характеристики. Одним из таких методов является фрактальный анализ.

**Ключевые слова:** фрактальный анализ, фрактальный индекс, артериальное русло, большие полушария, головной мозг.

*R.V. Basii, Yu.V. Dovgyallo, K.M. Vel'ma*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

## FRactal Analysis of the Superficial Arterial Bed Geometry of Brain Hemispheres

The increasing frequency of vascular pathology throughout the world makes us look for new methods for its early diagnosis, including at the preclinical stage. Fractal analysis is an example of an objective method for assessing the adequacy of blood supply to a particular organ, which means that it can serve as a marker of morphofunctional deviations from the arterial bed, including the brain. An important issue for further research is the study of normal indicators of the fractal index of various departments of the superficial arterial bed of the cerebral hemispheres in males and females, which could serve as a standard and be used to assess the adequacy of blood supply to a particular area of the convex surface of the hemispheres.

The purpose of the study was to compare the quantitative characteristics of the superficial arterial network of the convex surface of the cerebral hemispheres by fractal analysis in males and females.

**Material and methods.** In accordance with the aim of the work, the superficial arterial bed of the upper later-

al surface of the frontal, parietal, occipital and temporal lobe of 24 people of both sexes was studied, of which 12 were men and 12 were women. To calculate the fractal index, the box counting method was used. Statistical processing of the results was performed using a licensed computer program MedStat.

**Results.** During statistical processing of the obtained results, no significant differences were found between the values of the fractal index characterizing the superficial arterial bed of the frontal, parietal, occipital and temporal lobes in men and women, which means that one reference value of the fractal index can be used in people of both sexes.

**Conclusion.** Modern medical science requires the use of new progressive research methods. Moreover, to obtain objective results, it is rational to use methods that allow to obtain quantitative characteristics. One such method is fractal analysis.

**Key words:** fractal analysis, fractal index, arterial bed, cerebral hemispheres, brain.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кандыба Д. В. Инсульт. Российский семейный врач. 2016; 20 (3): 5-15.
2. Peyrounette M., Davit Y., Quintard M., Lorthois S. Multi-scale modelling of blood flow in cerebral microcirculation: Details at capillary scale control accuracy at the level of the cortex. PLoS One. 2018; 13 (1): e0189474. doi: 10.1371/journal.pone.0189474
3. De Luca A., Arrigoni F., Romaniello R., Triulzi F. M., Perruzzo D., Bertoldo A. Automatic localization of cerebral cortical malformations using fractal analysis. Phys Med Biol. 2016; 61 (16): 6025-6040. doi: 10.1088/0031-9155/61/16/6025.
4. Gabriele A. Losa. The living realm depicted by the fractal geometry. Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology. 2015; 1 (1): 11-15. doi: 10.15761/FGNAMB.1000104
5. Федер Е. Фракталы. М.: Мир; 1991. 254.
6. Молчатский С. Л. Фрактальная морфология нейронных комплексов ядер гипоталамуса мозга двух представителей млекопитающих. В мире научных открытий. 2014; 10 (58): 146-155.
7. Gao X., Uchiyama Y., Zhou X., Hara T., Asano T., et al. A fast and fully automatic method for cerebrovascular segmentation on time-of-flight (TOF) MRA image. Journal of Digital Imaging. 2010; 24: 609-625.
8. Jiang H., Debuc D. C., Rundek T., Lam B. L., Wright C. B., Shen M., Tao A., Wang J. Automated segmentation and fractal analysis of high-resolution non-invasive capillary perfusion maps of the human retina. Microvasc Res. 2013; 89: 172-175.

## REFERENCES

1. Kandyba D. V. Insul't. Rossiiskii semeinyi vrach. 2016; 20 (3): 5-15 (in Russian).
2. Peyrounette M., Davit Y., Quintard M., Lorthois S. Multi-scale modelling of blood flow in cerebral microcirculation: Details at capillary scale control accuracy at the level of the cortex. PLoS One. 2018; 13 (1): e0189474. doi: 10.1371/journal.pone.0189474
3. De Luca A., Arrigoni F., Romaniello R., Triulzi F. M., Perruzzo D., Bertoldo A. Automatic localization of cerebral cortical malformations using fractal analysis. Phys Med Biol. 2016; 61 (16): 6025-6040. doi: 10.1088/0031-9155/61/16/6025.
4. Gabriele A. Losa. The living realm depicted by the fractal geometry. Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology. 2015; 1 (1): 11-15. doi: 10.15761/FGNAMB.1000104
5. Feder E. Fraktaly. M.: Mir; 1991. 254.
6. Molchatskii S. L. Fraktal'naya morfologiya neironnykh kompleksov yader gipotalamusa mozga dvukh predstavitelei mlekopitayushchikh. V mire nauchnykh otkrytii. 2014; 10 (58): 146-155 (in Russian).
7. Gao X., Uchiyama Y., Zhou X., Hara T., Asano T., et al. A fast and fully automatic method for cerebrovascular segmentation on time-of-flight (TOF) MRA image. Journal of Digital Imaging. 2010; 24: 609-625.
8. Jiang H., Debuc D. C., Rundek T., Lam B. L., Wright C. B., Shen M., Tao A., Wang J. Automated segmentation and fractal analysis of high-resolution non-invasive capillary perfusion maps of the human retina. Microvasc Res. 2013; 89: 172-175.

УДК 616.831-005.4-001-06-036.12-085  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).624

А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) – полиэтиологическое объемное внутричерепное кровоизлияние, располагающееся между твердой и паутинной мозговыми оболочками. Ее возникновение в основном обусловлено черепно-мозговой травмой (ЧМТ). ХСГ встречаются до 10 % от общего числа перенесенных ЧМТ [1, 2], тогда как ЧМТ вместе с другими травматическими повреждениями занимает 3-е место в структуре общей заболеваемости, а у мужчин трудоспособного возраста – 1-е и остается одной из главных причин стойкой утраты трудоспособности населения. По наносимому суммарному медико-социальному и экономическому ущербу среди всех видов травм ЧМТ занимает первое место [1, 3, 4], при этом количество людей со стойкой утратой трудоспособности достигает 25-30 %. В структуре летальности от всех видов травм на долю ЧМТ приходится 30-50 % случаев. При тяжелых формах ЧМТ с наличием внутричерепных гематом, очагов ушиба головного мозга летальность возрастает до 41-85 % [3, 4]. Работы, связанные с изучением особенностей диагностики и лечения ХСГ, остаются актуальными, так как, несмотря на успехи современной нейрохирургии, в настоящее время сохраняется высокий уровень инвалидизации и смертности преимущественно среди лиц трудоспособного возраста [5].

Развитие ХСГ приводит к местной и общей компрессии головного мозга с патоморфологическими изменениями его структуры [6, 7]. Основным морфологическим признаком, отличающим ХСГ от острых и подострых гематом, является наличие ограничительной капсулы, которая определяет особенности клинического течения и лечебной тактики заболевания [8]. Формирование капсулы при ХСГ, с одной стороны, является защитно-приспособительным неспецифическим механизмом, направленным на изоляцию ткани мозга от патологического влияния форменных элементов крови, гемосидерина и белков фибринолитической системы. С другой стороны, разрастание капсулы, окружа-

ющей ХСГ, взаимосвязано с интенсивной васкуляризацией и появлением тонкостенных новообразованных сосудов, увеличением фибринолиза с разжижением кровяных сгустков внутри ХСГ [9]. Увеличение объема ХСГ происходит за счет повторных кровотечений из сосудов капсулы вследствие высокой проницаемости капилляров капсулы [10], наличия широких межэндотелиальных щелей, сосудистой транссудации, повышения онкотического градиента, связанного с местным фибринолизом [7, 9].

Выбор консервативного или оперативного метода лечения ХСГ, как правило, зависит от объема гематомы, наличия дислокационного синдрома, внутричерепной гипертензии, наличия клинической симптоматики с локальным неврологическим дефицитом, менингеальными знаками, эпилептическими приступами, нейропсихологическими нарушениями [1, 3] и др. Дислокационный синдром относится к неблагоприятным исходам ХСГ, приводит к смещению и сдавлению структур мозга и нарушению жизненно важных функций дыхания и кровообращения [1-3, 11]. При этом ранняя клиническая диагностика ХСГ существенно затруднена вследствие стертой клинической картины дислокационных признаков.

**Целью работы** явилось проведение клинического анализа результатов диагностики, лечения и развития рецидивов посттравматической ХСГ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезней 246 человек, которые находились на лечении в нейрохирургической клинике Донецкого клинического территориального медицинского объединения в период 2015-2020 гг. с диагнозом ХСГ после ЧМТ. Среди больных было 197 (80,1 %) мужчин и 49 (19,9 %) женщин в возрасте от 25 до

55 лет (средний возраст ( $M \pm SD$ )  $41,45 \pm 7,54$  лет). У 128 (52,0 %) больных ХГС возникла в результате легкой ЧМТ, а у 98 (39,8 %) – ЧМТ средней степени тяжести. Отсутствие указаний на ЧМТ в анамнезе ХГС отмечено у 20 (8,1 %) пациентов. Все больные были распределены на 3 возрастные группы: 25-35 лет – 47 (19,1 %) больных, 36-45 лет – 129 (52,4 %), 46-55 лет – 70 (28,5 %). Пациенты с ХГС обращались за медпомощью в период от 3 недель до 4 месяцев после произошедшей ЧМТ. Среди обратившихся за медпомощью 36 пациентов (14,6 %) не могли четко указать факт и сроки ЧМТ, что объяснялось состоянием алкогольного опьянения во время травмы. У остальных больных первые клинические признаки ХГС проявлялись в следующие сроки после ЧМТ: через 3-4 недели у 52 (24,8 %); через 1-2 месяца у 75 (35,7 %); через 3-4 месяца у 83 (39,5 %) пациентов.

Всем пациентам, поступившим в отделение, проводили комплексное общеклиническое обследование, неврологический осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, компьютерную томографию (КТ) головного мозга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Течение ХГС характеризовалось вариабельностью клинических признаков и было представлено следующими синдромами: церебрально-очаговым – у 148 (60,2 %), эпилептическим – у 44 (17,9 %) и гипертензионно-гидроцефальным – у 54 (21,9 %) пациентов.

Общемозговую симптоматику расценивали как умеренно выраженную при постоянной головной боли и тошноте; как выраженную – при сильной нестерпимой головной боли и постоянной рвоте. При оценке менингеального синдрома учитывали наличие светобоязни, ригидности мышц затылка, положительного симптома Кернига.

Объемы ХГС составляли от 5 см<sup>3</sup> до 150 см<sup>3</sup>. Объем гематомы – 5-10 см<sup>3</sup>, который не требовал хирургического лечения, имел место у 48 (19,5 %) больных. У 34 (17,2 %) больных обнаруживали гематомы объемом 10-50 см<sup>3</sup>, у 55 (27,8 %) – 50-100 см<sup>3</sup> и у 109 (55,0 %) – свыше 100 см<sup>3</sup>. При двустороннем расположении ХГС общий объем гематом достигал 200-350 см<sup>3</sup>. ХГС имели лобно-теменно-височную локализацию у 185 (75,2 %) пациентов, лобно-височную у 23 (9,3 %), лобно-теменную у 8 (3,3 %), теменно-затылочную у 14 (5,7 %), занимающие все полушарие – у 16 (6,5 %) пациентов.

Консервативное лечение проводили при ХГС малого объема и удовлетворительном общем состоянии с минимальной неврологической симптоматикой (небольшие головные боли, слабо-

выраженные менингеальные симптомы и др.). При консервативном лечении назначали анальгетики, препараты интенсивной противоотечной терапии, улучшающие реологические свойства крови, нейротропные, антиоксиданты, антигипоксанты, витаминотерапию.

У 198 (80,5 %) человек проведено хирургическое лечение. Показания к хирургическому лечению и выбору оперативного вмешательства определяли в зависимости от предоперационного состояния пациента, объема и локализации ХГС, а также выраженности дислокационного синдрома и перифокального отека [12]. Применяли различные оперативные методы лечения ХГС: удаление ХГС с помощью костно-пластической трепанации. Предпочтение отдавали малоинвазивным вмешательствам, таким как дренирование гематомы из фрезевых отверстий [13, 14, 15, 16]. Для этого в кости над очагом гематомы фрезой с ограничителем просверливали под углом 45 градусов к черепу два фрезевых отверстия, одновременно вскрывали твердую мозговую оболочку и подлежащую капсулу гематомы. Вскрытие капсулы производили с использованием небольшого разреза, достаточного для введения дренажа. Сосуды твердой мозговой оболочки и края разреза капсулы тщательно коагулировали. Отсосом удаляли содержимое гематомы. Через второе фрезевое отверстие, расположенное дистальнее, полость гематомы промывали подогретым до 37°C физиологическим раствором. В полость гематомы вводили эластичные дренажные трубки, которые фиксировали к коже фрезевого отверстия. В послеоперационном периоде полость ХГС промывали с целью активного удаления крови, предупреждения повторных кровотечений из капсулы гематомы и предупреждения рецидивирования ХГС. При эффективном лечении происходило постепенное расправление мозга, снижался риск развития послеоперационного постдекомпрессионного отека мозга, интраоперационной пневмоцефалии, гнойно-воспалительных интракраниальных осложнений и др. В 4 (1,6 %) наблюдениях из-за обызвествления гематомы, наличия трабекул, свидетельствующих о многокамерности гематомы, выполнили костно-пластическую трепанацию черепа.

Результаты хирургического лечения по шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale) распределились следующим образом: с хорошим восстановлением пациента – 213 (86,6 %) случаев, с умеренной инвалидизацией – 23 (9,4 %), с тяжелой инвалидизацией – 7 (2,8 %), с летальным исходом – 3 (1,2 %) случая. Летальные исходы и последствия, приведшие к тяжелой инвалидизации пациентов, были обусловлены их

тяжелым состоянием на момент обращения пациентов за медпомощью, которое было оценено по шкале комы Глазго (ШКГ) в 3-6 баллов.

Несмотря на то что многочисленные нейрохирургические центры и школы ближнего и дальнего зарубежья выступают за миниинвазивные оперативные вмешательства и продолжают совершенствовать методики их выполнения [13, 14], существует мнение [5, 10] о необходимости выполнения костно-пластической трепанации с иссечением капсулы гематомы. Такой подход объясняется желанием радикального устранения причин развития часто встречающихся послеоперационных осложнений и рецидивов ХСГ. В то же время установлено, что развитие осложнений и рецидивов ХСГ встречается как при применении миниинвазивных операций с одним или двумя фрезевыми отверстиями, так и при выполнении костно-пластической трепанации в 18-22 % и 25-33 % случаев соответственно [15].

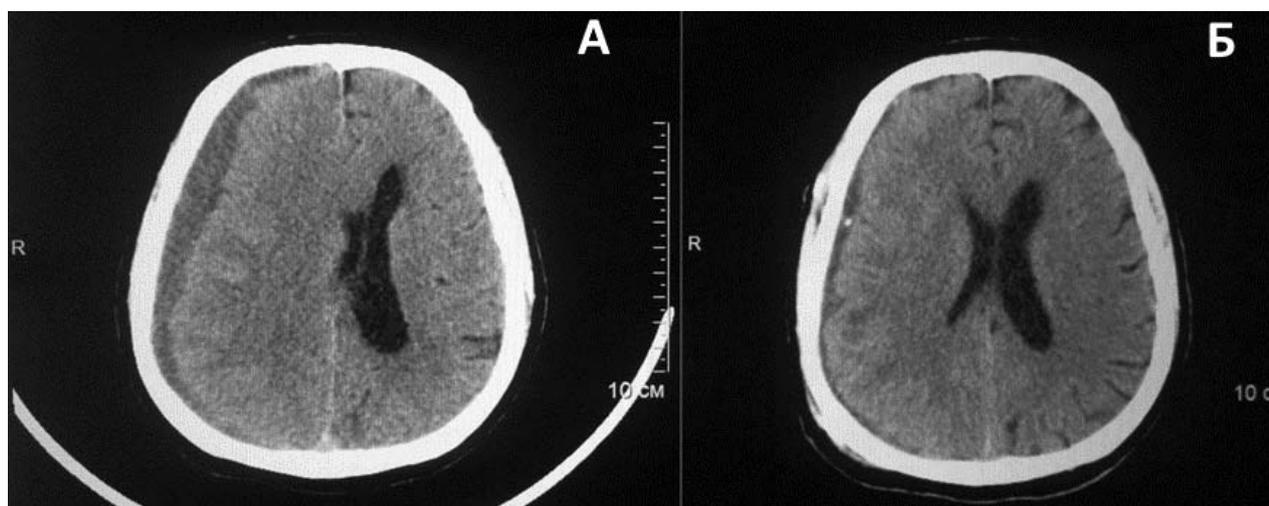
В качестве примера приводим клинический разбор двух пациентов.

Больной А. 52-х лет поступил 10.09.2020 г. в нейрохирургическую клинику ДокТМО с диагнозом ХСГ. При поступлении предъявлял жалобы на головную боль, головокружение при ходьбе, слабость, усиливающуюся к вечеру и после небольшой физической нагрузки. Считает себя больным в течение 1-го месяца после травмы головного мозга в результате удара крышкой люка при входе в подвал. После травмы возникла головная боль, которая стала усиливаться в последние 2 недели. Неврологический осмотр показал: сознание ясное, ШКГ – 15 баллов, отмечены тревожно-депрессивные проявления. Размеры зрачков справа и слева одинаковые, движения глазных яблок сохранены в полном объеме. Определяется сла-

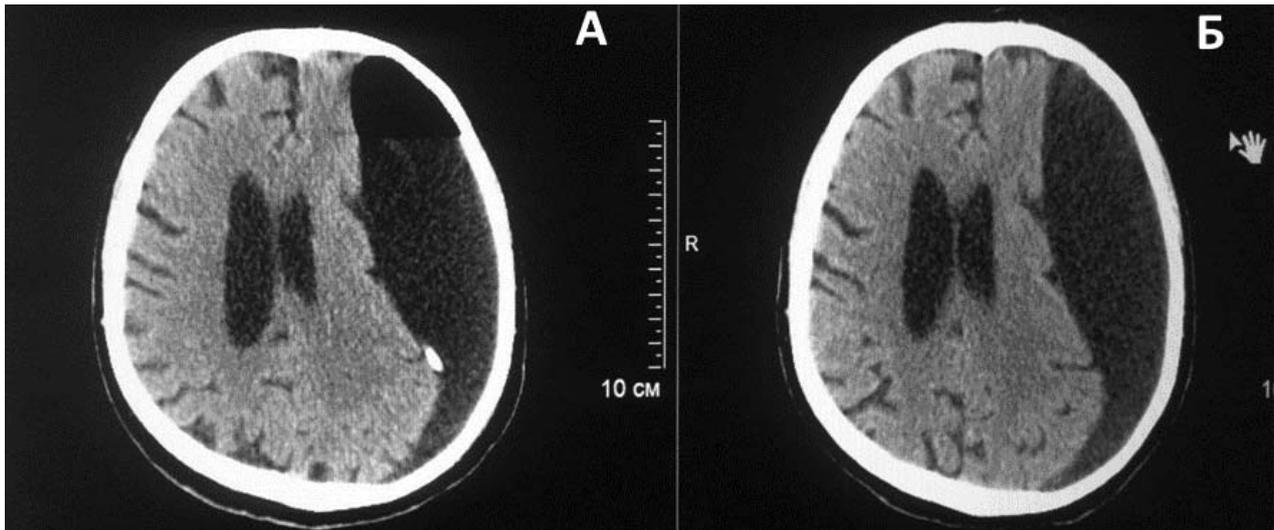
бость конвергенции с 2 сторон. Диагностирован слабо выраженный правосторонний гемипарез. Патологических рефлексов нет. Менингеальных симптомов нет. Расстройств чувствительности не выявлено. Произведена КТ головного мозга: обнаружены КТ-признаки ХСГ справа (рис. 1.). 12.09.2020 г. выполнена операция с удалением гематомы через 2 фрезевых отверстия с декомпрессией головного мозга и дренированием полости гематомы в течение 2 суток после операции. В послеоперационном периоде состояние пациента стабилизировалось. На контрольном КТ-обследовании 18.09.2020 г. над правым полушарием визуализируется остаточная полость, частично вызывающая компрессию, желудочковая система мозга имеет тенденцию к восстановлению. Больной выписан в удовлетворительном состоянии с регрессом неврологических нарушений.

Далее представлен клинический случай рецидивирующего течения ХСГ.

Пациент Н. 50 лет поступил в нейрохирургическое отделение ДокТМО 01.10.2020 г. с жалобами на периодические головные боли, шум в ушах, головокружение при ходьбе, быструю утомляемость, тошноту, рвоту, общую слабость. Из анамнеза известно, что в мае 2020 г. дома получил ЧМТ легкой степени при автомобильной травме, за медпомощью не обращался. Через месяц больного стали беспокоить постоянные головные боли, прием анальгетиков был неэффективен. После обследования 19.06.2020 г. обнаружены КТ-признаки ХСГ слева. 22.06.2020 г. произведено удаление гематомы с наложением 2 фрезевых отверстий и дренированием полости гематомы. На 10-е сутки после операции больной был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Со слов больного, через 2-2,5 месяца после выписки он стал отмечать ухудшение состояния с появлением вышеуказанных жалоб. При осмотре пациента: сознание ясное, ШКГ – 15 баллов, частично дезо-



**Рис. 1.** Больной А. Результаты КТ обозначение на рисунке: А – хроническая субдуральная гематома справа, Б – контрольное исследование на 7-е сутки после операции.



**Рис. 2.** Пациент Н. Результаты КТ обозначение на рисунке: А – хроническая субдуральная гематома слева, Б – исследование через 3 месяца после операции: рецидив хронической субдуральной гематомы.

риентирован в месте и времени, снижена критика к собственному состоянию. Слабость конвергенции с 2 сторон, умеренный правосторонний гемипарез, патологических рефлексов нет, менингеальных симптомов нет, расстройств чувствительности не выявлено. На КТ: признаки ХСГ слева с выраженным перифокальным отеком и смещением срединных структур головного мозга на 12 мм. 05.10.2020 г. выполнена операция удаления гематомы с применением фрезевых отверстий и дренированием полости гематомы, которое было продлено до 5 суток с целью контроля за повторным кровоизлиянием. Больной выписан на 21-е сутки. Общемозговые симптомы, психоневрологические нарушения не выявлены. На контрольной

КТ над левым полушарием определялась остаточная полость без признаков компрессии и смещения желудочковой системы (рис. 2.).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительный полиморфизм причин, ведущих к возникновению рецидивов ХСГ и сроков их формирования в послеоперационном периоде, требует проведения адекватного клинко-патогенетического анализа с целью разработки системы профилактических мероприятий и обоснованного выбора эффективных методов диагностики и лечения рецидивирования ХСГ.

*А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ

Актуальность работ, посвященных изучению клинических особенностей посттравматических хронических субдуральных гематом (ХСГ), определяется сохраняющимся высоким уровнем инвалидизации и смертности среди лиц трудоспособного возраста.

Проведен анализ результатов диагностики и лечения 246 пациентов с посттравматическими ХСГ по данным нейрохирургической клиники Донецкого клинического территориального медицинского объединения за 2015-2020 гг. Представлены данные об особенностях клинического течения и методах консервативного и хирургического лечения ХСГ с при-

менением миниинвазивных оперативных технологий. Значительная вариабельность причин, ведущих к возникновению рецидивов ХСГ и сроков их формирования в послеоперационном периоде, требует проведения адекватного клинко-патогенетического анализа с целью разработки системы профилактических мероприятий и обоснованного выбора эффективных методов диагностики и лечения рецидивирования ХСГ.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, хроническая субдуральная гематома, рецидивирующая субдуральная гематома

A.M. Kardash, V.P. Kardash, S.Ya. Korovka

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

## CLINICAL ANALYSIS OF TREATMENT PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC CHRONIC SUBDURAL HEMATOMAS

The relevance of scientific works devoted to the study of the clinical features of post-traumatic chronic subdural hematomas (CSDH) is determined by the continuing high level of invalidization and mortality among people of working age.

The analysis of the results of diagnostics and treatment of 246 patients with post-traumatic CSDH was carried out according to the data of the neurosurgical clinic of the Donetsk clinical territorial medical association for 2015-2020. The data on the features of the clinical course and methods of conservative and surgical treatment of

CSDH using minimally invasive surgical technologies are presented. The significant variability of the causes leading to the occurrence of CSDH relapses and the timing of their formation in the postoperative period require an adequate clinical and pathogenetic analysis in order to develop a system of preventive measures and a reasonable choice of effective methods for the diagnosis and treatment of CSDH recurrence.

**Key words:** traumatic brain injury, chronic subdural hematoma, recurrent subdural hematoma

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть III. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения. Судебная медицина. 2015; 4: 34-40.
2. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. Handbook of Clin Neurol. 2015; 127: 3-13.
3. Крылов В.В., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Солодов А.А., Левченко О.В., Григорьева Е.В., Кордонский А.Ю. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2013; (4): 39-47.
4. Лекции по черепно-мозговой травме: Учебное пособие. Под ред. Крылова В.В. М.: Медицина; 2010. 320.
5. Полховский А.А. Ранняя диагностика, особенности течения и лечения хронических субдуральных гематом у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. 26.
6. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Кравчук А.Д. Хроническая субдуральная гематома. Consilium Medicum. 2008; 10 (12): 71-81.
7. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. British J. Anaesth. 2007; 99: 4-9.
8. Lantigua H., Ortega-Gutierrez S., Schmidt J.M., Lee K., Babjatia N., Agarwal S., Claassen J., Sonnolly E.S., Mayer S.A. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? Crit Care. 2015; 19 (1): 309-319.
9. Крылов В.В., Буров С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. Метод локального фибринолиза в хирургии травматических внутричерепных гематом. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006; 3: 23-29.
10. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Ефременко С.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. Росмед. журн. 2009; 3: 23-28.
11. Guresir E. Schuss P., Vater H., Raabe A., Seifert V., Beck J. Decompressive craniectomy in subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Focus. 2009; 26 (6): E4.
12. Zoerle T., Lombardo A., Colombo A., Longhi L., Zanier E.R., Rampini P. Stocchetti N. Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2015; 43 (1): 168-76.
13. Щиголов Ю.С., Цехановский Г.Б. Лечение хронических субдуральных гематом в аспекте современных малоинвазивных методик. Материалы II Российско-американской научно-практической конференции. Москва; 2003: 188-190.
14. Horn E.M., Feiz-Erfan I., Bristol R.E., Spetzler R.F., Harrington T.R.: Beside twist drill craniostomy for chronic subdural hematoma: a comparative study. Surg. Neurol.

## REFERENCES

1. Likhterman L.B. Klassifikatsiya cherepno-mozgovoy travmy. Chast' III. Slagaemye diagnoza ChMT i printsipy ego postroyeniya. Sudebnaya meditsina. 2015; 4: 34-40 (in Russian).
2. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. Handbook of Clin Neurol. 2015; 127: 3-13 (in Russian).
3. Krylov V.V., Petrikov S.S., Talypov A.E., Puras Yu.V., Solodov A.A., Levchenko O.V., Grigor'eva E.V., Kordonskiy A.Yu. Sovremennye printsipy khirurgii tyazhelyo cherepno-mozgovoy travmy. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'». 2013; (4): 39-47 (in Russian).
4. Lektsii po cherepno-mozgovoy travme: Uchebnoe posobie. Pod red. Krylova V.V. M.: Meditsina; 2010. 320 (in Russian).
5. Polkhovskiy A.A. Rannyyaya diagnostika, osobennosti techeniya i lecheniya khronicheskikh subdural'nykh gematom u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasti: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2007. 26 (in Russian).
6. Likhterman L.B., Potapov A.A., Kravchuk A.D. Khronicheskaya subdural'naya gematoma. Consilium Medicum. 2008; 10 (12): 71-81 (in Russian).
7. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. British J. Anaesth. 2007; 99: 4-9.
8. Lantigua H., Ortega-Gutierrez S., Schmidt J.M., Lee K., Babjatia N., Agarwal S., Claassen J., Sonnolly E.S., Mayer S.A. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? Crit Care. 2015; 19 (1): 309-319.
9. Krylov V.V., Burov S.A., Galankina I.E., Dash'yan V.G. Metod lokal'nogo fibrinoliza v khirurgii travmaticheskikh vnutricherepnykh gematom. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2006; 3: 23-29 (in Russian).
10. Krylov V.V., Talypov A.E., Puras Yu.V., Efremenko S.V. Vtorichnye faktory povrezhdeniy golovnogogo mozga pri cherepno-mozgovoy travme. Rosmed. zhurn. 2009; 3: 23-28 (in Russian).
11. Guresir E. Schuss P., Vater H., Raabe A., Seifert V., Beck J. Decompressive craniectomy in subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Focus. 2009; 26 (6): E4.
12. Zoerle T., Lombardo A., Colombo A., Longhi L., Zanier E.R., Rampini P. Stocchetti N. Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2015; 43 (1): 168-76.
13. Shchigolev Yu.S., Tsekhanovskiy G.B. Lechenie khronicheskikh subdural'nykh gematom v aspekte sovremennykh maloinvazivnykh metodik. Materialy II Rossiysko-amerikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Moskva; 2003: 188-190 (in Russian).
14. Horn E.M., Feiz-Erfan I., Bristol R.E., Spetzler R.F., Harrington T.R.: Beside twist drill craniostomy for chronic

- 2006; 65: 150-154.
15. Weigel R., Schmiedek P., Krauss J.K.: Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74: 937-943.
16. Koliaş A.G., Chari A, Santarius T., Hutchinson P.J. Chronic subdural haematoma: modern management and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10: 570-578.
- subdural hematoma: a comparative study. *Surg. Neurol.* 2006; 65: 150-154.
15. Weigel R., Schmiedek P., Krauss J.K.: Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74: 937-943.
16. Koliaş A.G., Chari A., Santarius T., Hutchinson P.J. Chronic subdural haematoma: modern management and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10: 570-578.

УДК 616.832-009.54-053  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).517

М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий, О.С. Евтушенко, М.В. Ефименко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ВОЗМОЖНОСТИ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ

Спинальная мышечная атрофия (СМА, OMIM 253300) представляет собой нейродегенеративное заболевание с вовлечением двигательных нейронов спинного мозга, дебютом преимущественно в раннем детском возрасте с вариацией частоты заболеваемости – от 1 на 6000 до 1 на 10000 новорожденных [1-3]. Молекулярно-генетические механизмы связаны с дефектом гена выживаемости мотонейрона (SMN 1), локализуемого в области 5q11.2-q13.3 [4, 5]. Клинический паттерн всех типов СМА включает симптомокомплекс вялого пареза (миогенная атрофия и слабость), приводящего к стойкому ограничению двигательной функции конечностей с различной степенью тяжести тетрапареза, что обусловлено фенотипическими факторами [2, 3]. Прогрессирующая мышечная слабость приводит к ограничению двигательной функции туловища ребенка и сопровождается развитием сколиотической деформации позвоночника различной степени выраженности, что во многом определяет тяжесть клинического течения и витальный прогноз заболевания [6, 7]. Комплекс реабилитационных мероприятий у детей СМА направлен прежде всего на коррекцию двигательных нарушений через активацию компенсаторно-приспособительных возможностей организма и базируется на индивидуальной оценке характера и степени выраженности двигательных нарушений, что позволяет составлять персонализированную программу реабилитационных мероприятий, включая методы мануальной коррекции вертеброгенных нарушений.

### Ц Е Л Ь

Оценить возможности мануальной коррекции сколиотических деформаций позвоночника у детей СМА типа 2.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецк) обследованы 54 ребенка детей со СМА 2 типа, включая

36 мальчиков (66,7%) и 18 девочек 29 (33,3%). В рамках генетической верификации проводилось исследование генотипа мутации в ФГБН «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетическом центре «Геномед» (Ростов), Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев). Дизайн работы – проспективное когортное исследование, способ формирования выборки – стратифицированный (простая случайная выборка).

Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических и лечебных процедурах, а также о возможных неблагоприятных эффектах лечения и дали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: возраст 3-7 лет, генетически верифицированная форма проксимальной СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, соответствие клиническому фенотипу промежуточной формы (2 тип).

Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии, отказ родителей или законных представителей от исследования.

Средний возраст пациентов на начало исследования составил 4,6±1,4 года.

В исследовании пациенты, в зависимости от проводимой терапии, были разделены на 2 группы:

- основную группу составили 35 детей (64,8%), у которых в программу реабилитационных мероприятий были включены методы мануального воздействия на позвоночник;

- в группу сравнения вошли 19 детей (35,3%), которым мануальная терапия не проводилась.

Меньшее количество детей в группе сравнения обусловлено стремлением оказать эффективную помощь большему количеству пациентов ввиду orphanности заболевания.

Пациенты обеих групп получали массаж по общепринятой методике.

Пациенты основной группы и группы сравнения проходили тестирование по международной шкале оценки функциональных возможностей Хаммерсмит (RHS) [8, 9].

Для оценки деформации позвоночного столба применялся рентгенологический метод исследования (Мобильный цифровой рентгеновский аппарат AGFA HealthCare DX-D 100 (Германия)) с последующим анализом величин угла боковой девиации по Коббу.

Контрольная оценка данных физикального и рентгенологического исследования фиксировалась в установленные временные отметки заболевания («исходные данные», «3 года»).

Для коррекции рефлекторно-тонических нарушений, возникающих при различных деформациях позвоночного столба, проводились курсы мануальной терапии с применением приемов мобилизации и постизометрической релаксации (ПИР) [10]:

1) Мобилизация шейно-грудного перехода.

Использовался прием латерофлексии в положении ребенка лежа на спине с одновременной тракцией шейно-грудного перехода и проработкой мягких тканей путем их растягивания с одновременной фиксацией второй рукой сверху противоположного плеча пациента.

2) Мобилизация ребер

Манипуляция проводилась в положении пациента лежа на боку с заведенной за голову рукой. Врач становился сзади, одной рукой захватывал руку больного за плечо и во время выполняемого выдоха другой рукой давил вниз, одновременно создавая этой рукой сопротивление путем фиксации ладонью и разведенными большим и указательными пальцами соответствующих ребер.

3) Мобилизация грудного отдела с помощью давления на поперечные отростки сверху вниз.

Прием проводился в положении пациента лежа на животе с вытянутыми вдоль туловища руками и повернутой в сторону головой. Осуществлялся во время выдоха больного посредством давления скрещенными выпрямленными в локтевых суставах руками. Давление производилось сверху вниз на поперечные отростки верхнего и нижнего позвонков одновременно справа и слева от позвоночника приложенными к поперечным отросткам разогнутыми в области гороховидных костей ладонями. При этом давление оказывалось плечевым поясом.

4) Мобилизация поясничного отдела.

Прием осуществлялся в положении лежа на животе. При этом согнутая в коленном суставе нога использовалась в качестве рычага. Боль-

шой палец одной руки врач устанавливал на остистый отросток. Ладонью второй руки захватывал ногу больного и отводил ее до тех пор, пока не ощущал движение позвонка под большим пальцем. Мобилизация осуществлялась одновременным давлением на остистый отросток и смещением ноги больного.

5) ПИР ротаторов позвоночника.

Исходное положение врача – стоя, сбоку от пациента, лицом к нему. Одно предплечье врач фиксировал на гребне подвздошной кости ребенка, другое – в подмышечной впадине. Кисти рук фиксировали сегмент в поясничном отделе позвоночника. Врач производил ротацию в поясничном отделе позвоночника за счет движения его рук в противоположном направлении.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Анализ динамики показателей производился на основе непараметрических критериев Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна-Уитни (для независимых групп). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно рекомендациям экспертов Европейского нейромышечного консорциума, Европейского общества спинальных мышечных атрофий установление диагноза СМА должно сопровождаться проведением молекулярно-генетических исследований, которые позволяют обнаружить мутации SMN гена, локализующиеся в коротком плече 5 хромосомы [2, 7]. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, диагноз верифицирован генетически. Полученные результаты свидетельствуют о значительном преобладании детей с гомозиготной делецией (конверсией) экзона 7 и/или экзона 8 SMN1, которая обнаружена у 51 ребенка. У 3 пациентов обнаружена делеция на одной аллели и внутригенная мутация на другой (таблица 1).

В основе клинической классификации проксимальных форм СМА лежит возраст дебюта заболевания и уровень максимальной двигательной функции [11, 12]. Для каждого из трех клинических СМА характерно наличие определенного числа копий гена SMN2, что является надежным биомаркером, подтверждающим фенотипический вариант СМА. Так, для СМА типа 1 число копий гена SMN2 варьирует в пределах 1 – 2. У пациентов СМА типа 2 количество копий составляет от 2 до 3. Наибольший показатель по числу копий SMN2 у детей СМА типа 3 – он находится в пределах от 3 до 5 [2, 4-6, 13].

Подсчёт количества копий гена SMN2 у участников исследования показал, что преобладали пациенты с тремя повторами указанного гена – их было 46 (85,2%). Количество больных, у которых обнаружено по четыре копии SMN2 гена, составило 5 (10,9%) детей, 2 копии гена имели 3 (3,9%) пациента (табл. 1.). Полученное распределение числа копий SMN2 гена соответствовало литературным данным для проксимальных СМА типа 2.

Одним из проявлений слабости аксиальной группы мышц является формирование сколиотической деформации позвоночного столба. Для определения степени сколиоза проводили рентгенологическое исследование позвоночника в прямой и боковой проекциях в вертикальном положении (сидя, если ребенок сидячий, и стоя – у амбулаторных больных). Использовали стандартную методику измерения искривления позвоночника по Коббу (угол Кобба) [14, 15]. Тяжесть сколиоза оценивали следующим образом: при величине угла бокового отклонения не более 10° констатировался сколиоз 1 степени, от 10° до 25° – сколиоз 2 степени, рентгенологическая величина деформационного угла от 26° до 50° расценивалась как 3 степень сколиоза, показатели угла боковой девиации более 50° свидетельствовали в пользу сколиоза 4 степени.

Распределение пациентов в основной группе и группе сравнения в начале исследования было следующим: основная группа – 29 (82,9%) детей со сколиозом 1 степени, 6 (17,1%) пациентов – сколиоз 2 степени, в группе сравнения у 14 (73,7%) установлен сколиоз 1 степени, у 5 (26,3%)

диагностирован сколиоз 2 степени. Как видно из таблицы 2, статистически значимых различий по степени тяжести сколиоза между сравниваемыми группами не получено.

Для оценки физических возможностей пациентов проводили тестирование по международной модифицированной шкале оценки функциональных возможностей Хаммерсмит (RHS), которая рекомендована для применения у детей 5 лет и старше [8, 9]. Шкала состоит из 36 пунктов, включая оценку 33 элементов в диапазоне от 0 до 2 баллов с максимально достижимой оценкой в 69 баллов. Шкала RHS является достаточно чувствительной, что позволяет оценивать степень прогрессирования заболевания и эффективность применяемых методов лечения.

В проведенном исследовании исходные функциональные возможности в двигательной сфере, рассчитанные по шкале RHS у детей в основной группе и группе сравнения, статистически не различались (табл. 2.).

Применение методов мануальной коррекции проводили с учетом степени выраженности и характера двигательных нарушений, функционального состояния мышц спины и позвоночника, индивидуальной чувствительности пациентов. Количество курсов мануального воздействия составляло от 3 до 5 курсов в год. Процедуры носили щадящий характер и не вызывали негативных реакций со стороны пациентов и их родителей.

По истечении трех лет наблюдения у детей из основной группы, в которой в лечебную стратегию были внедрены методы мануальной кор-

**Таблица 1.**

Характер генетических мутаций у обследованных пациентов

Число копий SMN2 n= 54			Вид генетической мутации n= 54	
2	3	4	генотип 0/0	генотип 0 / SMN1 <sup>m</sup>
3 (3,9%)	46 (85,2%)	5 (10,9%)	51 (94,4%)	3 (5,6%)

Примечание: генотип 0/0 – гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1; генотип 0 / SMN1<sup>m</sup> – делеция на одной аллеле и внутригенная мутация на другой аллеле.

**Таблица 2.**

Анализ динамики показателей по категории «Балльная оценка по шкале RHS» и «Величина угла по Коббу» до и после исследования

Группа (СМА)	Показатель	M±S, данные до исследования	M±S (%), данные после исследования	Уровень p
Основная (СМА 2)	Балльная оценка по шкале RHS	19,25±0,81	17,02±0,28 (-11,56%)	0,0114
Сравнения (СМА 2)	Балльная оценка по шкале RHS	19,16±0,74	12,14±0,36 (-36,73%)	<0,0001
Основная (СМА 2)	Величина угла бокового по Коббу	6,38±0,63	15,98±1,46 (150,59%)	<0,0001
Сравнения (СМА 2)	Величина угла по Коббу	6,50±0,65	27,64±1,01 (325,27%)	<0,0001

рекции, отмечено замедление прогрессирующего двигательных нарушений и степени тяжести сколиотической деформации позвоночника. Показатель «Балльная оценка функциональных возможностей по шкале RHS» в период «3 года» по отношению к периоду «Исходные данные» снизился для двух групп: «Основная (СМА 2)» – на 11,6%, «Сравнения (СМА 2)» – на 36,7%. Наиболее значимые изменения обнаружены для показателя «Балльная оценка функциональных возможностей по шкале RHS» группы сравнения (в среднем на 7 баллов;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с девиацией показателя «Балльная оценка функциональных возможностей по шкале RHS» основной группы (в среднем на 2,2;  $p = 0,0114$ ) (табл. 2.).

Применение методов мануального воздействия способствовало снижению темпов прогрессирующей сколиотической деформации позвоночника. Увеличение показателя «Величина деформационного угла бокового отклонения по Коббу» в период «3 года» по отношению к периоду «Исходные данные» было зарегистрировано для двух групп: «Основная (СМА 2)» – в 1,50 раза, «Сравнения (СМА 2)» – в 3,25 раза (таблица 2). О позитивном влиянии мануальной терапии свидетельствует динамика степени тяжести сколиотической деформации позвоночника: ни один пациент из основной группы не достиг 3 степени тяжести сколиоза, в то время как в группе сравнения у 19 (100%) детей состояние ухудшилось до 3 степени тяжести.

Проведенное исследование является весьма показательным в том плане, что диагноз труднокурабельного заболевания не должен быть поводом для отказа или ограничения объема лечебных мероприятий. Своевременная диагностика, использование современных шкал для оценки двигательных возможностей пациента, применение стратегии персонализированного подхода с включением максимально возможного спектра лечебных мероприятий способствуют замедлению темпов прогрессирующей СМА с сохранением определенного объема двигательных возможностей и, соответственно, качества жизни данной категории больных детей.

## ВЫВОДЫ

Использование методов мануальной коррекции, включая приемы мобилизационного воздействия и постизометрической релаксации, позволяет задействовать имеющийся двигательный потенциал у детей с проксимальной формой спинальной мышечной атрофии 2 типа. Это способствует сохранению функциональных двигательных возможностей пациентов со снижением темпов прогрессирующей сколиотической деформации позвоночника. Метод мануальной терапии при адекватном применении еще раз доказал свою эффективность и должен быть рекомендован для включения в программы реабилитации детей с генетически обусловленной патологией костно-мышечной системы у детей.

*М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий, О.С. Евтушенко, М.В. Ефименко*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **ВОЗМОЖНОСТИ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ**

Актуальность. Продолжающийся поиск эффективной, безопасной терапии СМА диктует необходимость комбинаторного подхода в лечении данной патологии с определением семиотики двигательных нарушений, модификацией подходов нейрореабилитации, базирующихся на принципах ранней диагностики симптомов, влияющих на формирование осложнений и развитие тяжелой инвалидизации.

Цель. Оценить возможности мануальной коррекции сколиотических деформаций позвоночника у детей СМА.

Материал и методы. 54 ребенка со СМА 2 типа, включая 36 мальчиков (66,7%) и 18 девочек 29 (33,3%). Способ формирования выборки – систематический. Основная группа – 35 детей (64,8%), у которых применялась разработанная методика лечебной физкультуры с элементами stretch-гимнастики. Группа сравнения – 19 детей (35,3%), проводилась ЛФК по общепринятой методике. Средний возраст пациентов –  $5,6 \pm 0,4$

года. Пациенты оценивались по шкалам L. McPeak и RHS с фиксацией результатов в установленные отметки заболевания: «исходные данные» и «3 года».

Результаты. У детей из основной группы отмечено замедление прогрессирующей двигательных нарушений и степени тяжести сколиотической деформации позвоночника: девиация показателя «Балльная оценка функциональных возможностей по шкале RHS» основной группы в среднем на 2,2 (-11,6%) балла ( $p < 0,0001$ ), снижение показателя «Балльная оценка функциональных возможностей по? шкале RHS» группы сравнения в среднем на 4,2 (в 3,4 раза) балла ( $p = 0,0010$ ). Ни один пациент из основной группы не достиг 3 степени тяжести сколиоза, в то время как в группе сравнения у 19 (100%) детей состояние ухудшилось до 3 степени тяжести

Выводы. Предложенный комплекс проактивных реабилитационных мероприятий, направленный на коррекцию костно-суставных деформаций позвоноч-

ного столба, имеет важное значение с точки зрения перспективы модификации клинического течения заболевания и улучшения качества жизни.

**Ключевые слова:** спинальные мышечные атрофии, мануальная терапия, шкала RHS, рентгенография.

*M.R. Shaimurzin, I.S. Lutskii, O.S. Evtushenko, M.V. Efimenko*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

## POSSIBILITIES OF MANUAL THERAPY IN CORRECTING SCOLIOSIS IN CHILDREN WITH SPINAL MUSCLE ATROPHIES

The ongoing search for effective, safe treatment of SMA dictates the need for a combinatorial approach in the treatment of this pathology with the definition of semiotics of motor disorders, modification of neurorehabilitation approaches based on the principles of early diagnosis of symptoms that affect the formation of complications and the development of severe disability.

**Purpose.** To evaluate the possibilities of manual correction of scoliotic spinal deformities in children with SMA.

**Material and methods.** 54 children with type 2 SMA, including 36 boys (66.7%) and 18 girls 29 (33.3%). The sampling method is systematic. The main group – 35 children (64.8%), who used the developed method of physiotherapy exercises with elements of stretch gymnastics. Comparison group – 19 children (35.3%); exercise therapy was carried out according to the generally accepted methodology. The average age of patients is 5.6±0.4 years. Patients were evaluated according to the L. McPeak and RHS scales with fixing the results to the established

marks of the disease: «baseline data» and «3 years».

**Results.** In children from the main group, there was a slowdown in the progression of motor disorders and the severity of scoliotic spinal deformity: deviation of the indicator «Ballistic assessment of functional capabilities on the RHS scale» of the main group by an average of 2.2 (-11.6%) points ( $p < 0.0001$ ), a decrease in the «Ballistic assessment of functionality of the RHS scale» indicator of the comparison group by an average of 4.2 (3.4 times) points ( $p = 0.0010$ ). None of the patients from the main group reached the 3rd severity of scoliosis, while in the comparison group in 19 (100%) children the condition worsened to 3 severity

**Conclusions.** The proposed complex of proactive rehabilitation measures aimed at correcting osteoarticular deflation of the spinal column is important from the point of view of the prospects for modifying the clinical course of the disease and improving the quality of life.

**Key words:** spinal muscular atrophy, manual therapy, RHS scale, radiography.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Patitucci A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population. *J. Pediatr. Genet.* 2012; 1 (2): 99-102.
2. Ross L.F., Saal H.M., David K.L., Anderson R.R.; American Academy of Pediatrics; American College of Medical Genetics and Genomics. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15 (3): 234-245.
3. Kwan A, Puck J.M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39 (3): 194-205.
4. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Poljakov A.V. Analysis of the carriage of deletions in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy. *Medical Genetics.* 2012. 11 (1): 3-9.
5. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Анализ носительства делеций в гене SMN, ответственном за возникновение спинальной мышечной атрофии I-IV типа. *Медицинская генетика.* 2012; 11 (1): 3-9.
6. Maretina M., Kiselev A., Zheleznyakova G., eds. Study of positive modifiers of spinal muscular atrophy severity in Russian patients. Nürnberg, Germany. 2012; 20: 334-335.
7. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College Of Medical Genetics and the Genomics, Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013; 131 (3): 620-622.
8. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29 (6): 413-414.
9. Соколова М.Г. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. *Вестник СЗГМУ.* 2013; 5 (4): 108-114.

## REFERENCES

1. Patitucci A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population. *J. Pediatr. Genet.* 2012; 1 (2): 99-102.
2. Ross L.F., Saal H.M., David K.L., Anderson R.R.; American Academy of Pediatrics; American College of Medical Genetics and Genomics. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15 (3): 234-245.
3. Kwan A, Puck J.M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39 (3): 194-205.
4. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Poljakov A.V. Analysis of the carriage of deletions in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy. *Medical Genetics.* 2012. 11 (1): 3-9.
5. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. An analysis of deletion carriage in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy [Analiz nositel'stva deletsii v gene SMN, otvetstvennom za vzniknoveniye spinal'noy myshechnoy atrofii I-IV tipa]. *Medical genetics.* 2012; 11 (1): 3-9.
6. Maretina M., Kiselev A., Zheleznyakova G., eds. Study of positive modifiers of spinal muscular atrophy severity in Russian patients. Nürnberg, Germany. 2012; 20: 334-335.
7. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College Of Medical Genetics and the Genomics, Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013; 131 (3): 620-622.
8. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29 (6): 413-414.
9. Sokolova M.G. Spinal muscular atrophy in children: eti-

10. Aleksiev A.R. A novel physical therapy method of treating myofascial pain due to muscle spasm and shortening. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013; 55 (2):43-50.
11. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr*. 2015; 62 (3): 743-766.
12. Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2004; 4 (1): 15-29.
13. Chien Y.H., Chiang S.C., Weng W.C., eds. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr*. 2017; 190: 124-1294.
14. Wirth B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2015; 20 (3): 353-6.
15. Hamilton G, Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013; 19 (1): 40-50.
16. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., eds. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet*. 2015; 97 (1): 6-21.
10. Aleksiev A.R. A novel physical therapy method of treating myofascial pain due to muscle spasm and shortening. [Spinal'naya myshechnaya atrofiya u detey: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya]. *Bulletin of SZGMU*. 2013; 5 (4): 108-114.
11. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr*. 2015; 62 (3): 743-766.
12. Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2004; 4 (1): 15-29.
13. Chien Y.H., Chiang S.C., Weng W.C., eds. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr*. 2017; 190: 124-1294.
14. Wirth B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2015; 20 (3): 353-6.
15. Hamilton G, Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013; 19 (1): 40-50.
16. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., eds. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet*. 2015; 97 (1): 6-21.

УДК: 611.12-091-053.3-073.43  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).599

**В.А. Васильев, К.А. Мурейси, Р.В. Басий, И.П. Вакуленко, И.В. Коктышев**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

С каждым годом медицина принципиально меняется, и в основе этого лежит стремительное развитие аппаратной диагностики. Современные методы ультразвуковых исследований позволяют сравнивать функциональные показатели сердца в разные периоды постнатального онтогенеза, что является важным в прогнозировании заболеваемости при адекватном развитии целостного организма [1, 2].

Но, несмотря на множество работ, посвященных сердечно-сосудистой системе, и опубликованных эхокардиографических данных, они являются противоречивыми и не учитывают особенности конкретного региона [3-5].

Это требует разработки региональных эхокардиографических справочников. Для интерпретации количественных эхокардиографических данных размеры сердца должны сравниваться с нормальными значениями. [6, 7]. Необходимо постоянное обновление количественных данных методом ультразвуковой диагностики с учетом этнической и региональной принадлежности детей.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Установить количественные показатели объемных и гемодинамических параметров сердца и магистральных сосудов в области его основания у детей грудного возраста Донецкого региона.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследования проведены на 80 детях в возрасте от одного месяца до года, у которых отсутствовали признаки заболеваний сердечно-сосудистой системы и другой соматической патологии. Они были поделены на две группы по половому признаку. Первую группу составили 42 ребенка мужского пола, вторую группу – 38 женского. Методом ультразвукового исследования сердца в М- и В-режимах измеряли и оценивали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) левого желудочка, фракцию выброса (ФВ). Допплеровским

методом исследовали скорость потоков крови в устье аорты, легочного ствола, правого и левого предсердно-желудочкового устья и их градиент давления.

Все количественные параметры обрабатывали статистическими методами. Данные представлены в тексте в виде среднеарифметического значения и ошибки средней, медианы с минимальными и максимальными значениями, а также вносились в таблицы в виде  $Me(Q1-Q3)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  – первый квартиль и  $Q3$  – третий квартиль. Полученные результаты проверены на нормальность (обе группы), закон распределения отличается от нормального на уровне значимости  $p < 0,05$ . Проведено сравнение центральных тенденций двух независимых выборок по критерию Манна-Уитни. В ходе исследования был проведен корреляционный анализ Спирмена.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ антропометрических показателей детей грудного возраста (см. табл.) показал, что средние значения веса тела и ошибка средней у мальчиков составляли  $6,0 \pm 0,33$  кг, при медиане 6,1 кг. Минимальные и максимальные показатели колебались в пределах 3,4-9,5 кг. Средние значения веса тела у девочек достигали  $5,53 \pm 0,3$  кг с медианой 5,0 кг, при минимальных параметрах 3,2 кг и максимальных – 9,3 кг.

Средние значения роста у мальчиков выше, чем у девочек, –  $65,45 \pm 1,26$  см, медиана составляла 65,0 см, при колебании роста от минимального – 49,0 см до максимального – 81,0 см. У девочек средние значения роста достигали  $61,92 \pm 1,15$  см, а медиана – 60,0 см, при их минимальном росте 51,0 см и максимальном – 85,0 см.

**Таблица.**

Объемные и гемодинамические показатели структур сердца в группах наблюдения по данным УЗИ Me(Q1-Q2)

Показатели	Дети грудного возраста 1-12 мес., n=80	
	мальчики n=42 1 группа	девочки n=38 2 группа
Вес, кг	6,1 (3,9-8,0)	5,0 (3,9-6,5)
Рост, см	65,0 (60,0-71,0)	60,0 (58,0-65,0)
Площадь тела, м <sup>2</sup>	0,28 (0,23-0,37)	0,27 (0,23-0,33)
КДО, мл	14,8 (12,8-17,7)	14,6 (12,2-16,9)
КСО, мл	3,85 (3,56-6,0)	3,86 (3,39-4,55)
ФВ %	68 (64-72)	67 (63-72)
Аортальный поток, см/сек	108,8 (98,8-114,4)	104,6 (99,1-117,0)
Градиент давления PmmHg	4,33 (3,8-4,84)	4,18 (3,81-4,45)
Митральный поток, см/сек	95,8 (84,4-103,2)	90,35 (81,5-98,9)
Градиент давления PmmHg	3,67 (3,29-4,23)	3,37 (2,87-3,95)
Легочный поток, см/сек	97,25 (92,2-100,0)	96,6 (89,99-100,5)
Градиент давления PmmHg	3,67 (3,5-3,92)	3,57 (3,42-3,93)
Трикуспидальный клапан, см/сек	67,67 (57,6-74,8)	68,6 (61,3-77,0)
Градиент давления PmmHg	1,83 (1,32-2,24)	1,76 (1,38-2,34)

Площадь тела у лиц мужского пола достигала  $0,30 \pm 0,08$  м<sup>2</sup>, а Me=0,28 м<sup>2</sup> при минимальных значениях 0,18 м<sup>2</sup> и максимальных – 0,55 м<sup>2</sup>. У лиц женского пола средние значения площади тела составили  $0,28 \pm 0,08$  м<sup>2</sup>, и медиана – 0,27 м<sup>2</sup> с колебанием параметров площади тела между 0,14-0,57 м<sup>2</sup>.

Были проанализированы объемные показатели детей грудного возраста, по данным ультразвукового исследования средние значения конечного диастолического объема левого желудочка у детей первой группы колебался в интервале 7,37- 30,2 мл. Его средние значения зафиксированы на  $15,6 \pm 0,68$  мл, медиана – на 14,8 мл. Во второй группе средние значения конечного диастолического объема составили  $14,7 \pm 0,84$  мл, медиана при этом – 14,6 мл, при минимальном параметре 6,84 мл и максимальном – 38,8 мл.

Средние значения конечного систолического объема в первой группе –  $4,62 \pm 0,25$  мл, при медиане 3,85 мл и интервале между минимальным и максимальным параметрами от 2,35 до 8,86 мл. Во второй группе средние значения конечного систолического объема –  $4,35 \pm 0,26$  мл, медиана достигала 3,86 мл при минимальном значении 2,4 мл, а максимальном – 13,2 мл.

Фракция выброса у мальчиков достигала  $68 \pm 0,8\%$ , и этот параметр совпадал с медианой. Интервал колебаний находился в пределах от

58 до 82%. У девочек средние значения и медиана фракции выброса составили  $67 \pm 0,1\%$  с минимальными и максимальными параметрами от 53 до 83%.

Средние значения скорости потока в устье аорты у девочек грудного возраста составляли  $111,8 \pm 2,9$  см/сек, медиана – 104,6 см/сек, при минимальных значениях 91,9 см/сек и максимальных – 177,0 см/сек. У мальчиков средние значения скорости потока в устье аорты зафиксированы на  $106,9 \pm 2,09$  см/сек при медиане 108,8 см/сек. Минимальные параметры этого показателя соответствовали 71,3 см/сек, а максимальные – 131,0 см/сек.

Градиент давления в устье аорты у лиц мужского пола достигал  $4,24 \pm 0,14$  PmmHg при медиане 4,33 PmmHg с интервалом колебания давления между 2,03 и 5,8 PmmHg. Средние значения и медиана градиента давления у лиц женского пола совпадали на уровне  $4,18 \pm 0,08$  PmmHg. Минимальный параметр при этом составлял 3,25 PmmHg, а максимальный достигал 5,44 PmmHg.

Скорость потока в левом предсердно-желудочковом устье у мальчиков составляла  $93,72 \pm 2,2$  см/сек с медианой 95,8 см/сек, интервал колебаний скорости потока фиксировали между 61,6 и 119,5 см/сек. У девочек средние значения скорости потока в левом предсердно-желудочковом устье были меньше –  $90,61 \pm 2,06$

см/сек, при медиане 90,35 см/сек и минимальных значениях 68,4 см/сек, а максимальных – 122,0 см/сек.

Градиент давления в левом предсердно-желудочковом устье у мальчиков достигал 3,74±0,1 PmmHg с медианой 3,67 PmmHg. Минимальный показатель достигал 1,52 PmmHg, а максимальный – 5,71 PmmHg. Средние значения градиента давления у девочек фиксировали на 3,45±0,1 PmmHg, при медиане 3,37 PmmHg и интервале колебаний между 1,87 и 5,93 PmmHg.

Средние значения скорости потока в легочном стволе у мальчиков равен 97,02±1,5 см/сек и совпадает с медианой 97,25 см/сек. Вариабельность параметра находилась в пределах 75,4-122,4 см/сек. У девочек средние значения скорости потока в легочном стволе не отличались и приравнялись к 97,43±1,6 см/сек при медиане 96,6 см/сек и интервале колебаний параметра от 83,0 до 123,0 см/сек.

Градиент давления в легочном стволе и у мальчиков, и у девочек отличался в незначительной степени. Средние значения в первой группе доходили до отметки 3,73±0,1 PmmHg с медианой 3,67 PmmHg при минимальном параметре 2,27 PmmHg и максимальном 5,56 PmmHg. Во второй группе градиент давления колебался в пределах от 2,88 до 5,09 PmmHg со средним значением 3,7±0,07 PmmHg и медианой 3,57 PmmHg.

Скорость потока крови в правом предсердно-желудочковом отверстии у лиц мужского пола находилась в пределах 67,67±1,6 см/сек, при этом медиана не отличалась и соответствовала 67,67 см/сек. Минимальные значения скорости потока в правом предсердно-желудочковом отверстии составляли 43,3 см/сек, а максимальные достигали 87,6 см/сек. У лиц женского пола скорость потока варьировала в пределах от 44,3 до 89,2 см/сек. Средние значения были отмечены на 68,33±1,6 см/сек, при медиане 68,6 см/сек.

Градиент давления правого предсердно-желудочкового отверстия у мальчиков варьировал от 1,02 до 2,95 PmmHg. Средние значения находились на отметке 1,89±0,08 PmmHg, а медиана – на 1,83 PmmHg. У девочек средние значения были ниже 1,85±0,08 PmmHg, а медиана – 1,76 PmmHg, при этом колебания градиента давления находились в пределах 1,05-2,75 PmmHg.

В ходе исследования выявлена положительная корреляционная связь средней силы в группе мальчиков грудного возраста между антропометрическими данными и объемными параметрами: весом и конечным диастолическим объемом (R=0,337; p=0,04), ростом и конечным диастолическим объемом (R=0,330; p=0,03), возрастом и конечным диастолическим объемом (R=

0,369; p=0,01), площадью тела и конечным диастолическим объемом (R= 0,312; p=0,04), весом и конечным систолическим объемом (R= 0,455; p=0,002), ростом и конечным систолическим объемом (R=0,508; p=0,0005), возрастом и конечным систолическим объемом (R=0,457; p=0,002), площадью тела и конечным систолическим объемом (R=0,324; p=0,04).

Между скоростными показателями и антропометрическими данными корреляционной связи у мальчиков грудного возраста не выявлено.

У девочек этой же подгруппы также выявлена положительная корреляционная связь средней силы между антропометрическими данными и объемными параметрами: весом и конечным диастолическим объемом (R=0,352; p=0,03), ростом и конечным диастолическим объемом (R=0,431; p=0,03), возрастом и конечным диастолическим объемом (R=0,345; p=0,03), площадью тела и конечным диастолическим объемом (R=0,410; p=0,009), весом и конечным систолическим объемом (R= 0,555; p=0,0002), ростом и конечным систолическим объемом (R=0,449; p=0,004), возрастом и конечным систолическим объемом (R=0,583; p=0,0001), площадью тела и конечным систолическим объемом (R=0,534; p=0,0005).

Выявлена положительная корреляционная связь слабой силы между ростом и скоростью кровотока в левом предсердно-желудочковом устье (R=0,353; p=0,02). Через остальные устья связи между показателями сердца с весом, ростом, площадью тела, возрастом детей не выявлено.

В ходе работы положительная корреляционная связь средней силы наблюдалась в обеих группах детей грудного возраста между весом, ростом, возрастом и площадью тела детей с конечным диастолическим и систолическим объемами левого желудочка. Обращает на себя внимание отсутствие корреляционной связи: в обеих группах по фракции выброса и у скоростных показателей корреляционная связь средней силы выявлена только у девочек между ростом и скоростью в левом предсердно-желудочковом устье.

Проведено сравнение центральных тенденций двух независимых выборок для всех показателей: вес, рост, площадь тела детей, конечный диастолический и систолический объемы левого желудочка, фракция выброса, скорость потока в устье аорты и легочного ствола, а также в правом и левом предсердно-желудочковом устье по критерию Манна-Уитни. Выявленные отличия не являются статистически значимыми на уровне значимости p>0,05.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, в грудном возрасте при УЗИ структур сердца объемные показатели сердца интенсивнее нарастают у лиц женского пола, в то время как гемодинамические показатели в сравнении с новорожденными изменяются в сторону их увеличения более интенсивно у лиц мужского пола. В ходе исследования выявлена положительная корреляционная связь сред-

ней силы в группе мальчиков грудного возраста между антропометрическими данными и объемными параметрами, по скоростным показателям корреляционной связи выявлено не было. Выявлены статистически значимые различия между центральными тенденциями двух независимых выборок мальчиков и девочек грудного возраста и новорожденными по изучаемым показателям сердца, кроме фракции выброса.

*В.А. Васильев, К.А. Мурейси, Р.В. Басий, И.П. Вакуленко, И.В. Коктышев*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ? СТРОЕНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С каждым годом медицина принципиально меняется, и в основе этого лежит стремительное развитие аппаратной диагностики. Но, несмотря на множество работ, посвященных сердечно-сосудистой системе, и опубликованных эхокардиографических данных, они являются противоречивыми и не учитывают особенности конкретного региона. Целью данного исследования было установление количественных показателей объемных и гемодинамических параметров сердца и магистральных сосудов в области его основания у детей грудного возраста Донецкого региона. Исследования проведены на 80 детях в возрасте от одного месяца до года, у которых отсутствовали признаки заболеваний сердечно-сосудистой системы. Они были поделены на две группы по половому признаку. Первую группу составили 42 ребенка мужского пола,

вторую группу – 38 детей женского пола. Методом ультразвукового исследования в М- и В-режимах измеряли и оценивали такие показатели, как конечный диастолический и конечный систолический объемы, фракцию выброса. Допплеровским методом исследовали скорость аортального, митрального, легочного и трикуспидального потоков и их градиент давления. В ходе проделанной работы были определены объемные и скоростные количественные показатели сердца мальчиков и девочек грудного возраста. Проведен корреляционный анализ исследуемых показателей, установлена корреляционная связь средней силы между антропометрическими данными и объемными параметрами сердца обеих исследуемых групп.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование сердца, аорта, дети от одного месяца до года.

*V.A. Vasiliev, K.A. Mureisy, R.V. Basiy, I.P. Vakulenko, I.V. Koktyshv*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### ULTRASOUND GUIDED MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF HEART STRUCTURE OF CHILDREN OF THE AGE FROM 4 WEEKS TILL 12 MONTHS

Every year, medicine is fundamentally changing, and at the heart of this is the rapid development of hardware diagnostics. But, despite the many works devoted to the cardiovascular system and published echocardiographic data, they are contradictory and do not take into account the characteristics of a particular region. The purpose of this study was to establish quantitative indicators of volumetric and hemodynamic parameters of the heart and major vessels in the area of its base in infants of the Donetsk region. The studies were conducted on 80 children aged from one month to a year who did not have signs of diseases of the cardiovascular system. They were divided into two groups by gender. The first group consisted of 42 male children, the second group – 38 female.

By the method of ultrasound investigation in M- and B-modes, such indicators as final diastolic and final systolic volumes, ejection fraction were measured and evaluated. The Doppler method was used to study the rate of aortic, mitral, pulmonary and tricuspid flows and their pressure gradient. In the course of the work, volume and speed quantitative indicators of the heart of boys and girls of infancy were determined. A correlation analysis of the studied indicators was carried out, a correlation relationship of the average strength between the values of both studied groups was established.

**Key words:** ultrasound examination of the heart, aorta, children from one month to a year.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирская М. А., Плахова В. В., Барышникова И. Ю. Трехмерная эхокардиография в оценке деталей анатомии врожденной патологии атриовентрикулярных клапанов. Бюллетень НИССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2012; 13 (S3): 8.
2. Галаявич А. С., Рафиков А.Ю., Сайфуллина Г.Б. Сравнительный анализ данных эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда в оценке объема и фракции выброса левого желудочка. Казанский медицинский журнал. 2013; 94 (1): 39-43.
3. Воробьев А. С. Амбулаторная эхокардиография у детей : руководство для врачей Санкт-Петербург : СпецЛит.; 2010. 543.
4. Грибанов А. В., Крайнова И.Н. Морфофункциональное состояние левого желудочка сердца у школьников приполярного региона. Вестник Поморского университета. 2011; 4: 40-46.
5. Пшеничная, Е. В. Характеристика сердечного ритма у условно- здоровых мальчиков- подростков предпривычного возраста Донецкого региона Практическая медицина. 2017; 10 (111): 71-74.
6. Mawad W, Drolet C, Dahdah N, Dallaire F. A review and critique of the statistical methods used to generate reference values in pediatric echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2013; 26: 29-37.
7. Picazo-Angelin B, Zabala-Argüelles J. I, Anderson R. H., Sánchez-Quintana D. Anatomy of the normal heart: The basis for understanding echocardiography Ann. Pediatr. Cardiol. 2018; 11 (2): 164-173.

## REFERENCES

1. Vladimirskaia M. A., Plakhova V. V., Baryshnikova I. Yu. Trekhmernaya e'khokardiografiya v oczenke detalej anatomii vrozhdennoj patologii atrioventrikulyarny'kh klapanov [Three-dimensional echocardiography in assessing the details of the anatomy of the congenital pathology of atrioventricular valves]. Byulleten' NCzSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudisty'e zabolevaniya. 2012; 13 (S3): 8 (in Russian).
2. Galyavich A. S., Rafikov A.Yu., Sajfullina G.B. Sravnitel'ny'j analiz danny'kh e'khokardiografii, mul'tispiral'noj kop'yuternoj tomografii i perfuzionnoj sczintigrafii miokarda v oczenke ob'ema i frakczii vy'brosa levogo zheludochka [Comparative analysis of echocardiography, multisprial computer tomography and perfusion myocardial scintigraphy in assessing the volume and ejection fraction of the left ventricle ]. Kazanskij mediczinskij zhurnal. 2013; 94 (1): 39-43 (in Russian).
3. Vorob'ev A. S. Ambulatornaya e'khokardiografiya u detej : rukovodstvo dlya vrachej [Ambulatory echocardiography in children: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg : SpeczLit.; 2010. 543 (in Russian).
4. Gribanov A. V., Krajnova I.N. Morfofunkczional'noe sostoyanie levogo zheludochka serdca u shkol'nikov pripol'yarnogo regiona [Morphofunkczional'noe sostoyanie levogo zheludochka serdca u shkol'nikov pripol'yarnogo regiona [Morphofunctional state of the left ventricle of the heart in students of the circumpolar region]. Vestnik Pomorskogo universiteta. 2011; 4: 40-46 (in Russian).
5. Pshenichnaya, E. V. Kharakteristika serdechnogo ritma u uslovno- zdorovy'kh mal'chikov- podrostkov predprizy'vnogo vozrasta Doneczkogo regiona [Heart rate characteristics in conditionally healthy teenage boys of the business-like age of the Donetsk region]. Prakticheskaya mediczina. 2017; 10 (111): 71-74 (in Russian).
6. Mawad W, Drolet C, Dahdah N, Dallaire F. A review and critique of the statistical methods used to generate reference values in pediatric echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2013; 26: 29-37.
7. Picazo-Angelin B, Zabala-Argüelles J. I, Anderson R. H., Sánchez-Quintana D. Anatomy of the normal heart: The basis for understanding echocardiography Ann. Pediatr. Cardiol. 2018; 11 (2): 164-173.

УДК 616-002.5-097-08-039.76-06:616-002  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).360

**Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, Л.В. Стрига<sup>2</sup>, Т.С. Извекова<sup>3</sup>, Н.А. Малявко<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк;

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

<sup>3</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

## **РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

В настоящее время рецидивы туберкулеза (РТБ) остаются серьезной проблемой фтизиатрии, поскольку такие пациенты составляют наиболее уязвимые контингенты по развитию хронических форм туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1]. Частоту и причины развития РТБ постоянно анализируют в научной среде: сообщается, что рецидивы могут быть обусловлены недостаточным качеством лечебно-диагностических мероприятий при проведении основного курса лечения и последующего диспансерного наблюдения, большим удельным весом туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, или мультирезистентностью (одновременной устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампицину), наличием больших остаточных посттуберкулезных изменений, необоснованно ранним прекращением противотуберкулезной химиотерапии и переводом пациентов в диспансерную группу наблюдения [1, 2]. Среди факторов, способствующих развитию РТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов, выделяют наличие химиорезистентности МБТ, тяжелого угнетения Т-хелперного звена иммунитета, нерегулярное обследование пациентов на амбулаторном этапе после завершения лечения [3-5]. В ряде работ [4, 6] сообщается, что отсутствие или позднее начало антиретровирусной терапии (АРТ), равно как и ее неэффективность, являются одними из главных причин неудачного лечения, неблагоприятного исхода и развития рецидивов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом (ТБ).

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Уточнить факторы, способствующие развитию рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, начавших АРТ.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ результатов наблюдения 107 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, выписанных на амбулаторное лечение из стационарного отделения № 1 Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка в 2010-2018 гг. Все пациенты начинали АРТ на госпитальном этапе лечения, в дальнейшем успешно завершили основной курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены под наблюдение фтизиатра в диспансерную категорию 5.1. Средний возраст больных составлял (38,8±2,0) лет, преобладали мужчины – 64 человека (29,8%), медианы содержания CD4-лимфоцитов в крови составляли 64,5 кл/мкл – 8,7%, вирусной нагрузки – 339321 РНК-копий/мл (обследовано 45 человек). Большинство пациентов болели туберкулезом впервые – 88 человек (82,2%), повторное лечение получали 19 (17,8%): по поводу рецидива туберкулеза (РТБ) – 14 человек (13,1%), неудачи лечения – 4 человека (3,7%) и лечения после перерыва – 1 больной (0,9%). При поступлении в отделение всем пациентам начинали антимикобактериальную химиотерапию в интенсивной фазе (ИФ) препаратами 1 ряда (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол), в дальнейшем по показаниям 28 (26,2%) больным назначали препараты 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды/капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота): в 7 (25,0%) случаях – по поводу мультирезистентного туберкулеза (МРТБ), в 14 (50,0%) – в связи с другими вариантами устойчивости и в 7 (25,0%) – для усиления схемы лечения по жизненным показаниям до получения результатов теста лекарственной чувствитель-

© Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко, 2020

© Университетская Клиника, 2020

ности (ТЛЧ). Проводили профилактику оппортунистических инфекций (ОИ) согласно протоколу [7]. При стабилизации состояния, хорошей переносимости препаратов и высокой приверженности к лечению начинали АРТ по стандартной схеме для наивных пациентов, включающей 2 нуклеозидных и 1 ненуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы [7]. Оценивали результаты рутинного лабораторного и рентгенологического обследования, для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мазков мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), посев мокроты на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС и твердую среду Левенштейна-Йенсена, при росте культуры МБТ проводили ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го и 2-го ряда. После выписки из стационара и завершения основного курса противотуберкулезной химиотерапии пациенты наблюдались у фтизиатра и инфекциониста по месту жительства, период наблюдения составил более восьми лет – с января 2011 по май 2019 года.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [8]. В случае нормального распределения вычисляли значения средней арифметической и стандартной погрешности, при отклонении распределения от нормального полученные данные представляли

в виде медианы, различия определяли с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия по частоте встречаемости изучали с помощью точного метода Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент поступления в отделение 80 (74,8%) пациентов имели глубокое угнетение Т-хелперного звена иммунной системы с содержанием CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, что обуславливало частую регистрацию распространенных процессов в легких и генерализованных форм ТБ (см. табл.).

По данным ТЛЧ установлено, что в большинстве случаев чувствительность МБТ к ПТП 1 ряда была сохранена, что, очевидно, оказало свое положительное влияние на успешное завершение всего курса лечения. Среди вариантов резистентности превалировала изониазид-устойчивость (устойчивость к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину), что, на наш взгляд, могло быть обусловлено широким распространением химиопротективности изониазидом. Мультирезистентность (одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину) составляла 9,5%, устойчивость к рифампицину проявлялась в основном в виде мультирезистентности, а при сохраненной чув-

Клиническая характеристика больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ на момент поступления в отделение **Таблица.**

Показатели	Абс. значения	%
Туберкулез легких	103	96,2
В том числе диссеминированный	61	59,2
Инфильтративный	42	40,8
Наличие деструкций в легких	43	41,7
Туберкулез ВГЛУ	63	58,9
Туберкулезный менингит	15	14,0
Туберкулез плевры	24	22,4
Туберкулез периферических лимфоузлов	5	4,7
Генерализованный туберкулез	36	33,6
Бактериовыделение (всеми методами)	61	57,0
Выполнено ТЛЧ	74	69,1
Чувствительность к ПТП сохранена	53	71,6
Из них мультирезистентность	7	9,5
Изониазид-устойчивость	12	16,2
Рифампицин-устойчивость	2	2,7

ствительности к изониазиду встречалась редко. Полученные результаты давали основание к применению схем, включающих ПТП 2-го ряда, кроме этих случаев, резервные препараты назначали еще семи (6,5%) пациентам для усиления схемы противотуберкулезного лечения по жизненным показаниям до получения результатов ТЛЧ.

Перед началом АРТ больные приняли от 1 до 143 доз ПТП (медиана – 38). Развитие воспалительного СВИС диагностировали у 23 (21,5%) человек, из них у 18 (78,3%) содержание CD4 составляло менее 100 кл/мкл, что согласовывалось с выводом о более высоком риске осложнений АРТ у пациентов с глубокой иммуносупрессией [9]. Среди проявлений СВИС чаще всего наблюдалось обострение туберкулезного процесса: у 12 больных – в грудной полости (увеличение количества очагов в легких, ВГЛУ, объема плеврального выпота, развитие экссудативного плеврита), и у 10 больных – в виде обострения туберкулезного менингита, развития туберкулеза кишечника и периферических лимфоузлов. У четырех человек произошло обострение/развитие других ОИ, в том числе у трех – одновременно с ТБ-СВИС. Ни в одном случае СВИС не потребовало прерывания АРТ и антимикобактериальной химиотерапии, возникающие нарушения были успешно купированы присоединением глюкокортикоидов и проведением дезинтоксикационной, противоотечной, симптоматической терапии. После выписки из стационара пациенты успешно завершили основной курс лечения и были переведены под наблюдение фтизиатра и инфекциониста.

До конца периода наблюдения РБТ были зафиксированы у 19 (17,8%) больных. Рецидивы развивались в сроки от 1 до 50 месяцев (медиана – 16), а у девяти пациентов – в течение первого года после перевода в категорию 5.1. Прервали АРТ 15 человек, из них 12 – в течение первого года после выписки из стационара. На момент развития рецидива и повторной госпитализации содержание CD4 в общей когорте колебалось в процентном отношении от 0,1% до 51,7 (медиана – 9,7), в абсолютном – от 3 до 649 кл/мкл (медиана – 127). По данным ТЛЧ, у 11 пациентов с РБТ определялась мультирезистентность, у 3 человек чувствительность была сохранена, и у 5 больных не удалось выделить культуру МБТ. При сравнении этих результатов с данными бактериологического обследования, выполненного ранее, установлено, что при проведении предшествующего курса химиотерапии мультирезистентность МБТ была верифицирована у троих больных, они успешно завершили полный курс лечения антимикобактериаль-

ными препаратами 2-го ряда, в дальнейшем через 4, 24 и 26 месяцев после перевода в категорию 5.1. у них возникли рецидивы МРТБ. Среди остальных пациентов у восьми ранее не была выделена культура МБТ и у шести чувствительность к ПТП была сохранена, эти больные получили курс лечения ПТП 1-го ряда, рецидивы развивались в сроки от 1 до 36 месяцев (медиана – 12). Еще двое больных лечились по схемам, включающим ПТП 2-го ряда в связи с наличием изониазид-устойчивости МБТ, рецидивы у них были зафиксированы через 24 и 50 месяцев. Таким образом, у 5 больных, получавших схемы с ПТП 2-го ряда, рецидивы возникали через 4, 24, 24, 26, 50 месяцев после перевода в категорию 5.1., среди 14 оставшихся пациентов, получавших препараты 1-го ряда, регистрировали остальные 8 случаев ранних рецидивов. Очевидно, что причинами неблагоприятного течения процесса могла быть вовремя не диагностированная лекарственная устойчивость, так как из восьми больных с отрицательными результатами культурального исследования мокроты на момент проведения предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии у 5 лиц при развитии рецидивов была выявлена мультирезистентность. Нельзя исключить также факт развития вторичной устойчивости: из пяти пациентов с сохраненной ранее чувствительностью мультирезистентность при развитии РБТ была верифицирована у трех человек.

В результате повторного лечения 11 человек из 19 успешно завершили весь курс химиотерапии и были переведены в категорию наблюдения 5.1, на конец периода наблюдения из них умерло двое: один больной – от неходжкинской лимфомы и один – от негоспитальной пневмонии (оба пациента прервали АРТ после выписки из стационара). Восемь больных РБТ умерли, у всех умерших больных основной причиной смерти был МРТБ, за исключением одного пациента с сохраненной чувствительностью МБТ, который умер до завершения противотуберкулезного лечения из-за онкологической патологии, не связанной с ВИЧ-инфекцией.

Мы сравнили полученные данные с результатами обследования 21 больного, у которых рецидив туберкулеза не развился и которому иммунологическое обследование проводили примерно в те же сроки после выписки (от 3 до 47 месяцев, медиана – 15). Прервали АРТ четверо больных, в том числе трое – в течение первого года после выписки. На момент обследования уровень CD4 в общей группе составлял в процентном отношении от 10,9% до 37,1% (медиана – 21,0), в абсолютном – от 6 кл/мкл до 656 кл/мкл (медиана – 250). Из этих пациентов 15 были ранее успеш-

но пролечены ПТП 1-го ряда (у 10 чувствительность, по данным ТЛЧ, была сохранена, и у 5 не была выделена культура МБТ), 6 человек получали препараты 2-го ряда: по два человека – в связи с? МРТБ и изониазид-устойчивостью, и по одному – по поводу рифампицин-устойчивости и по жизненным показаниям при отрицательной культуре. На конец периода наблюдения 15 человек были живы и не имели признаков активности туберкулезного процесса, 6 больных умерли: трое – от других ВИЧ-ассоциированных инфекций, двое – от бытовых инцидентов и один – от соматической патологии, не связанной с ВИЧ-инфицированием.

При сравнении показателей больных с рецидивами и без них не было обнаружено достоверных различий по количеству больных, лечившихся ранее препаратами 1-го ряда ( $p=0,850$ ), частоте отрицательных результатов культурального исследования мокроты ( $p=0,374$ ) и выявления МРТБ ( $p=0,905$ ) в период нахождения в стационаре. На амбулаторном этапе наблюдения выявлены статистически значимые различия по частоте прерывания АРТ ( $p<0,001$ ), однако, если по процентному содержанию уровень CD4 был достоверно ниже ( $p=0,009$ ) у больных с рецидивами, то по абсолютному количеству статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,072$ ). Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по результатам микробиологического обследования и режимам химиотерапии в стационаре, в качестве одного из основных факторов, способствующих развитию РТБ, можно считать наличие мультирезистентности, в том числе и ее возможное недовыявление на предыдущем этапе из-за отсутствия культуры МБТ. Динамику прироста CD4 у пациентов без рецидивов мы расценивали как положительную, свидетельствующую о восстанов-

лении иммунитета на фоне АРТ, что, очевидно, сыграло роль в предотвращении обострения заболевания. В этой связи влияние АРТ на развитие рецидивов представляется опосредованным через восстановление Т-хелперного звена иммунитета и улучшение качества иммунного контроля.

## ВЫВОДЫ

1. Из 107 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, начавших АРТ в условиях стационара и успешно завершивших основной курс противотуберкулезной химиотерапии, рецидивы туберкулеза были зарегистрированы у 19 (17,8%) лиц, из них у 9 – в течение первого года после перевода в диспансерную категорию 5,1.

2. Фактором, способствующим развитию РТБ, можно считать наличие устойчивости МБТ к антимикобактериальным препаратам: из 19 пациентов с рецидивами у 11, по данным ТЛЧ, выявлена мультирезистентность, нельзя исключить ее возможное недовыявление из-за отсутствия роста культуры МБТ при проведении предыдущего курса химиотерапии.

3. Регулярный прием АРТ способствовал предотвращению рецидивов за счет улучшения качества иммунного контроля: больные без рецидивов реже прерывали АРТ ( $p<0,001$ ), процентное содержание CD4 у них было выше ( $p=0,009$ ), чем у больных с рецидивами.

3. Из 19 больных с РТБ эффективно пролечены и переведены в диспансерную категорию 5.1. под наблюдение фтизиатра 11 человек, умерли 8 больных, из них у 7 основной причиной смерти был МРТБ, и 1 пациент умер до завершения основного курса противотуберкулезной химиотерапии из-за онкологической патологии, не связанной с ВИЧ-инфекцией.

*Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, Л.В. Стрига<sup>2</sup>, Т.С. Извекова<sup>3</sup>, Н.А. Малявко<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк;

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

<sup>3</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

### **РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

Цель исследования – уточнить факторы, способствующие развитию рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, начавших АРТ.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 107 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, выписанных из Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка в 2010-2018 гг. Все па-

циенты начинали АРТ на госпитальном этапе лечения, в дальнейшем завершили основной курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в диспансерную категорию 5.1. под наблюдение фтизиатра и инфекциониста. Период наблюдения составил более восьми лет – с января 2011 года по май 2019.

Результаты и обсуждение. На момент поступления

в отделение у 80 (74,8%) больных содержание CD4-лимфоцитов не превышало 200 кл/мкл, что у 33,6% обуславливало развитие генерализованного ТБ. Медиана доз ПТП перед началом АРТ составила 38. Развитие СВИС диагностировали у 23 (21,5%) человек, АРТ и антимикобактериальную терапию не прерывали. На май 2019 г. РТБ возникли у 19 (17,8%) больных, из них у девяти – в течение первого года после перевода в категорию 5.1. Прервали АРТ 15 человек, на момент развития рецидива медиана содержания CD4 в общей когорте составляла 127 кл/мкл – 9,7%. У 11 больных РТБ определялась мультирезистентность, тогда как при проведении предшествующего курса химиотерапии МРТБ был диагностирован у 3 лиц и у 8 больных не была выделена культура МБТ. При сравнении показателей больных РТБ с данными обследования 21 пациента без рецидива не выявлено достоверных различий по количеству больных, лечившихся ранее препаратами 1-го ряда ( $p=0,850$ ), частоте отрицательных результатов культурального исследования мокроты ( $p=0,374$ ) и выявления МРТБ ( $p=0,905$ ) в

период нахождения в стационаре. На амбулаторном этапе лечения и наблюдения больные РТБ чаще прерывали АРТ ( $p<0,001$ ), процентное содержание CD4 у них было ниже ( $p=0,009$ ), чем у лиц без рецидивов.

**Выводы.** Среди больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, начавших АРТ, рецидивы туберкулеза были зарегистрированы у 19 (17,8%) лиц, из них у 9 – в течение первого года после перевода в диспансерную категорию 5.1. Фактором, способствующим развитию РТБ, можно считать наличие устойчивости МБТ, в том числе ее недовыявление при проведении предыдущего курса лечения. Регулярный прием АРТ способствовал предотвращению РТБ: больные без рецидивов реже прерывали АРТ ( $p<0,001$ ), процентное содержание CD4 у них было выше ( $p=0,009$ ), чем у больных с рецидивами. Из 19 больных РТБ были эффективно пролечены 11 человек, восемь больных умерли, из них у семи основной причиной смерти был МРТБ.

**Ключевые слова:** ко-инфекция ТБ/ВИЧ, антиретровирусная терапия, рецидивы туберкулеза

*E.V. Korzh<sup>1</sup>, N.A. Podchos<sup>2</sup>, L.V. Striga<sup>2</sup>, T.S. Izvekova<sup>3</sup>, N.A. Malyavko<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

<sup>3</sup>Municipal Tuberculosis Dispensary, Donetsk

<sup>4</sup>Municipal Tuberculosis Dispensary, Makeyevka

#### TUBERCULOSIS RELAPSES IN HIV-INFECTED PATIENTS WHO STARTED ANTIRETROVIRAL THERAPY

The aim of the study was to clarify the factors which contribute to relapse of tuberculosis in HIV-infected patients who started ART.

**Materials and methods.** 107 medical cards of TB/HIV co-infected patients who were discharged from the Donetsk Republican Clinical Tuberculosis Hospital in the period 2010-2018 were analyzed. All patients started ART at the hospital, later completed the main course of anti-TB chemotherapy and were transferred to dispensary category 5.1. under the supervision of a TB doctor and infectious disease specialist. The observation period was more than eight years: from January 2011 to May 2019.

**Results and discussions.** At the moment of hospitalization 80 (74.8%) patients had CD4 count less than 200 cells/ $\mu$ l, 33.6% persons had generalized TB. The median dose of antituberculosis drugs before starting ART was 38. The development of IRIS was diagnosed in 23 (21.5%) people, ART and antimycobacterial therapy were not interrupted. As of May 2019, 17.8% of patients developed relapses of TB, of which 9 had them during the first year after transferring to category 5.1. Among them 15 persons interrupted ART. At the time of relapse the median CD4 count in total cohort was 127 cells/ $\mu$ l – 9.7%. Multiply drug resistance was determined in 11 patients with relapses, while during the previous treatment MRTB was di-

agnosed in three individuals, and in eight patients there was no MBT culture. At comparing patients with relapses and patients without relapses, there were no significant differences in frequency of treatment with first-line drugs ( $p = 0.850$ ), frequency of negative results of a sputum culture ( $p = 0.374$ ) and detection of MRTB ( $p = 0.905$ ) while in the hospital. At the stage of observation, patients with relapses interrupted ART more often ( $p < 0.001$ ), the percentage of CD4 count was lower ( $p = 0.009$ ) than in individuals without relapses.

**Conclusions.** Among TB/HIV co-infections patients who started ART, relapses of tuberculosis were registered in 17.8% of people, of whom 9 – during the first year after transfer to the dispensary category 5.1. A factor contributing to the TB relapse can be multiply drug resistance, including its lack of identification during the previous course of treatment. ART helped prevent RTB: patients without relapse interrupted ART less frequently ( $p<0.001$ ), their CD4 percentage was higher ( $p = 0.009$ ) than in patients with relapses. Eleven patient with TB relapses were treated effectively, eight patients died, in seven of them the main cause of death was MRTB.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, antiretroviral therapy, TB relapses.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко С.Н., Дробот Н.Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>
2. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. Причины рецидивов туберкулеза легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 1: 125-130.
3. Черенко С.А., Роечко Г.Н., Погребная М.В. Особенности течения рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и результаты их лечения. *Туберкулез. Легеневы хвороби. ВИЛ-інфекція*. 2012; 11 (4): 13-19.
4. Сенина А.М., Медвинский И.Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (10): 41-47.
5. Плиева С.Л. Основные факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания. *Пермский медицинский журнал*. 2014; 30 (2):43-49.
6. Мордык А. В., Иванова О. Г., Ситникова С. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении. *Омский научный вестник*. 2015; 144 (2): 23-26.
7. ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков. Унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи. Приказ МЗ ДНР № 1374 от 07.08.2018 г. URL: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi>
8. Лях Ю. Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. .. Основы компьютерной биostatистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 214.
9. Naomi F Walker, James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J Wilkinson Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015; 7: 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328

## REFERENCES

1. Alekseenko S.N., Drobot N.N. Rannie retsidivy tuberkuleza legkikh – epidemiologicheskie i ekonomicheskie problemy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>
2. Tarasova L.G., Strel'tsova E.N. Prichiny retsidivov tuberkuleza legkikh. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2014; 1: 125-130.
3. Cheren'ko S.A., Roenko G.N., Pogrebnaya M.V. Osobennosti techeniya retsidivov tuberkuleza u VICH-infitsirovannykh i rezul'taty ikh lecheniya. *Tuberkul'oz. Legenevi khvorobi. VIL-infektsiya*. 2012; 11 (4): 13-19.
4. Senina A.M., Medvinskii I.D. Osobennosti retsidivov tuberkuleza u patsientov s VICH-infektsiei. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (10): 41-47.
5. Plieva S.L. Osnovnye faktory riska razvitiya rannikh retsidivov tuberkuleza organov dykhaniya. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2014; 30 (2):43-49.
6. Mordyk A. V., Ivanova O. G., Sitnikova S. V. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiei: prichiny neudach v lechenii. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2015; 144 (2): 23-26.
7. VICH-infektsiya u vzroslykh i podrostkov. Unifitsirovannyi klinicheskii protokol okazaniya meditsinskoj pomoshchi. Prikaz MZ DNR № 1374 ot 07.08.2018 g. URL: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi>
8. Lyakh Yu. E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. .. Osnovy komp'yuternoj biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 214.
9. Naomi F Walker, James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J Wilkinson Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015; 7: 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328

УДК 611.133.3-0.31.26-053  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).619

Ю.В. Довгялло, К.М. Вельма, Е.А. Горбачева

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ВОЗРАСТНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВЕЛИЧИНЫ ПОКАЗАТЕЛЯ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Среди всех функций сердечно-сосудистой системы особо значимой является кровоснабжение органов центральной нервной системы, в частности головного мозга. Эта функция связана с необходимостью адекватной трофики нервных клеток и высоким уровнем обменных процессов нервной ткани, что требует стабильной перфузии [1-2]. Указанные запросы реализуются через сложную систему коллатерального церебрального кровообращения. При этом структурная организация мозгового кровотока претерпевает значительные возрастные перестройки, связанные с дифференцировкой, развитием и возможной инволюцией некоторых органов и систем организма на разных этапах онтогенеза. [3-5]. Понимание особенностей возрастной изменчивости артерий значимо не только теоретически, но и практически – для качественной диагностики и лечения больных разного возраста. В связи с этим изучение закономерностей возрастных преобразований церебральной артериальной сети, в частности магистральных артерий, играет большую роль в выявлении хронических нарушений мозгового кровообращения [6].

При этом оценка возможных вариантов возрастной анатомической изменчивости сосудов основания мозга может быть основана на измерении наружного их диаметра, поскольку на макроскопическом уровне анатомическая изменчивость прежде всего проявляется в изменении линейных размеров структур.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Все вышесказанное и определило цель настоящей работы: установить зависимость величины наружного диаметра правой и левой внутренних сонных артерий (далее – ВСА) от возраста.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью и задачами работы был определен наружный диаметр мозгового отдела правой и левой ВСА после отхождения от

нее основных артериальных стволов на основании мозга 42 людей в возрасте 29-69 лет, причина смерти которых не связана с патологией головного мозга или сосудов. Обследуемые составили три возрастные группы: первого периода зрелого возраста – 14 человек (7 мужчин и 7 женщин), второго периода зрелого возраста – 14 человек (7 мужчин и 7 женщин), пожилого возраста – 14 человек (7 мужчин и 7 женщин).

Для определения величины наружного диаметра ВСА производилась фотосъемка основания головного мозга, в частности поперечного сечения мозгового отдела ВСА при помощи зеркального фотоаппарата Nikon 3110 с применением морфометрического маркера для дальнейших расчетов абсолютных размеров исследуемых структур. Полученные цифровые изображения обрабатывались и анализировались при помощи компьютерной программы Adobe Photoshop. С помощью экранной пиксельной линейки SPRuler на изображении измерялся наружный диаметр мозгового отдела ВСА. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи лицензионной компьютерной программы MedStat [7]. Выбор того или иного статистического критерия определялся законом распределения частот величин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы были определены параметры описательной статистики величин показателя наружного диаметра мозгового отдела правой и левой ВСА в зависимости от возрастной группы. Распределение частот величин показателя наружного диаметра ВСА в разных возрастных группах отличалось от нормального закона или соответствовало ему, что обусловило выбор того или иного статистического критерия (см. табл.).

Таблица.

Параметры описательной статистики величин показателя наружного диаметра правой и левой внутренних сонных артерий в зависимости от возрастной группы по результатам морфометрии (n=42)

Переменная	Первый период зрелого возраста		Второй период зрелого возраста		Пожилой возраст	
	правая ВСА	левая ВСА	правая ВСА	левая ВСА	правая ВСА	левая ВСА
Me	3,928	3,986	-	-	-	-
M	-	-	4,551	4,548	5,062	5,053
Ошибка медианы	0,052	0,054	-	-	-	-
Ошибка среднего	-	-	0,049	0,09	0,035	0,029
$\sigma$	-	-	0,387	0,375	0,259	0,262
I квартиль	3,69	3,71	-	-	-	-
III квартиль	4,21	4,14	-	-	-	-
min	3,44	3,52	3,5	3,54	4,51	4,39
max	5,35	5,42	5,49	5,43	5,553	5,58
Левый ДИ (95%)	3,81	3,81	4,451	4,45	4,991	4,978
Правый ДИ (95%)	4,16	4,16	4,639	4,632	5,119	5,116

Примечание: Me – медиана, M – среднее,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение

Медиана значений показателя наружного диаметра правой ВСА в первом периоде зрелого возраста составила  $3,928 \pm 0,052$  мм, левой ВСА –  $3,986 \pm 0,054$  мм, во втором периоде зрелого возраста среднее значение показателя наружного диаметра правой ВСА оказалось равным  $4,551 \pm 0,049$  мм, левой ВСА –  $4,548 \pm 0,09$  мм, в пожилом возрасте наружный диаметр правой ВСА оказался равен в среднем  $5,062 \pm 0,035$  мм, левой ВСА –  $5,053 \pm 0,029$  мм.

Наименьшее значение величины наружного диаметра ВСА оказалось в 1-м периоде зрелого возраста с правой стороны и составило 3,44 мм, наибольшее значение – в пожилом возрасте с левой стороны и составило 5,58 мм. Размах значений величин изучаемого показателя оказался наибольшим во втором периоде зрелого возраста с правой стороны – 1,99 мм, что составляет 43,72% величины среднего значения показателя наружного диаметра внутренней сонной артерии для этой возрастной группы, наименьший – в пожилом возрасте, также с правой стороны – 1,043 мм, что составляет 20,6% величины среднего значения.

Определенный интерес представлял вопрос наличия билатеральной асимметрии величины наружного диаметра ВСА в зависимости от возрастной группы. Для этого проводились попарные сравнения с использованием коэффициентов Стьюдента и Вилкоксона в зависимости от того, соответствовало ли распределение частот

величин изучаемого показателя нормальному закону или было отлично от него. В результате не было выявлено достоверных отличий между величинами наружного диаметра правой и левой ВСА в 1-м периоде зрелого возраста ( $p^*=0,953$ , где  $p^*$  – коэффициент достоверности отличий Вилкоксона), 2-м периоде зрелого возраста ( $p=0,938$ , где  $p$  – коэффициент достоверности отличий Стьюдента, здесь и далее по тексту) и пожилом возрасте ( $p=0,867$ ). Это позволяет говорить о том, что возрастные перестройки артериальной сети головного мозга происходят относительно синхронно в обоих полушариях и не приводит к появлению асимметричности величины наружного диаметра правой и левой ВСА.

Изучение характера связи между величинами наружного диаметра ВСА и возрастом обследуемых осуществлялось с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена или параметрического корреляционного анализа Пирсона в зависимости от того, соответствовало ли распределение частот величин изучаемого показателя нормальному закону или было отлично от него. При проведении корреляционного анализа между величинами показателя наружного диаметра правой и левой ВСА и возрастом всех обследуемых была выявлена сильная линейная положительная корреляционная связь между исследуемыми показателями ( $r^*=0,732$  и  $r^*=0,728$  для правой и левой сторон соответственно на уровне значимости

$p < 0,01$ , где  $r^*$  – коэффициент корреляции Спирмена, здесь и далее по тексту).

Уравнение регрессии, описывающее данную зависимость с правой стороны, имеет вид:

$$y = 0,006x + 47,6$$

с левой стороны:

$$y = 0,023x + 3,255$$

При этом рост величины наружного диаметра левой ВСА с увеличением возраста происходит с большей скоростью, чем правой ВСА (коэффициент наклона перед переменной в уравнении регрессии составил 0,023 и 0,006 слева и справа соответственно).

В первом периоде зрелого возраста установлена средняя по силе положительная линейная корреляционная связь между величиной наружного диаметра правой ВСА и возрастом обследуемых ( $r^* = 0,364$  на уровне значимости  $p < 0,01$ ), при этом, с левой стороны такая зависимость отсутствовала. Во втором периоде зрелого и пожилом возрасте корреляционные связи между возрастом обследуемым и показателем наружного диаметра как правой, так и левой ВСА установлены не были ( $r = 0$  на уровне значимости  $p < 0,05$ , где  $r$  – коэффициент корреляции Пирсона).

Изучение морфогенеза артериальной сети головного мозга на разных этапах индивидуального развития важно и актуально. Полученные результаты позволяют говорить о закономерном увеличении наружного диаметра ВСА с возрастом, что в целом согласуется с данными литературы [4, 5, 8]. Однако полученные данные

относительно величины наружного диаметра ВСА в некоторой степени отличаются от данных российских и зарубежных авторов, что, вероятно, может быть обусловлено этнотерриториальными особенностями морфометрических параметров ВСА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наружный диаметр правой и левой ВСА подвержен возрастной изменчивости, которая может быть обусловлена изменениями структурной организации сосудистой стенки, а также меняющимися метаболическими запросами головного мозга. Возможно, изменения морфометрических параметров магистральных сосудов, кровоснабжающих головной мозг, влекут за собой пространственную реорганизацию поверхностного артериального русла больших полушарий.

В данной работе изучались возрастные преобразования наружного диаметра ВСА людей зрелого и пожилого возраста. Однако в связи со снижением среднего возраста больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также стремлением общества к активному долголетию современная медицинская наука требует новых знаний. В том числе серьезных уточнений требуют сведения о преобразованиях мозговых артерий на начальных этапах постэмбрионального развития до периода полового созревания, от юношеского возраста до второго зрелого возраста, от пожилого до возраста долгожителей.

**Ю.В. Довгялло, К.М. Вельма, Е.А. Горбачева**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ВОЗРАСТНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВЕЛИЧИНЫ ПОКАЗАТЕЛЯ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Все органы и системы тела человека, в том числе и сосудистая система, подвержены индивидуальной, половой и возрастной изменчивости. Изучение особенностей морфогенеза магистральных артерий головы в разные возрастные периоды имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение для профилактики и ранней диагностики острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Целью работы явилось определение основных морфометрических закономерностей строения внутренних сонных артерий контрлатеральных сторон в зависимости от возрастной группы.

Материал и методы. В соответствии с целью и задачами работы был определен наружный диаметр мозгового отдела правой и левой внутренней сонной артерии после отхождения от нее основных артериальных стволов на основании мозга 42 людей в возрасте 29–69 лет, причина смерти которых не связана с патологией головного мозга или сосудов. Для опре-

деления величины наружного диаметра ВСА производилась фотосъемка основания головного мозга, в частности поперечного сечения мозгового отдела ВСА при помощи зеркального фотоаппарата Nikon 3110 с применением морфометрического маркера для дальнейших расчетов абсолютных размеров исследуемых структур. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи лицензионной компьютерной программы MedStat.

Результаты. В ходе статистической обработки полученных результатов были выявлены средние по силе линейные положительные корреляционные связи между величинами показателей наружного диаметра правой и левой внутренних сонных артерий и возрастом обследуемых. Установлено, что возрастные перестройки артериального русла не приводят к появлению билатеральной асимметрии показателей величины наружного диаметра внутренней сонной артерии.

**Заключение.** Таким образом, с возрастом наблюдается увеличение наружного диаметра внутренней сонной артерии, что может быть связано с изменениями структурной организации артериальной стенки, а также меняющимися метаболическими запросами головного мозга. Возможно, изменения морфометрических параметров магистральных сосудов, кровос-

набжающих головной мозг, влекут за собой пространственную реорганизацию поверхностного артериального русла больших полушарий.

**Ключевые слова:** головной мозг, внутренняя сонная артерия, возрастная изменчивость, мозговое кровообращение, артериальное русло

*Yu.V. Dovgyallo, K.M. Vel'ma, E.A. Gorbacheva*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### AGE VARIABILITY OF THE VALUE OF THE EXTERNAL DIAMETER OF THE INTERNAL CAROTID ARTERIES

All organs and systems of the human body, including the vascular system, are subject to individual, sexual and age-related variability. The study of the features of the morphogenesis of the main arteries of the head at different age periods has not only theoretical, but also great practical importance for the prevention and early diagnosis of acute and chronic disorders of cerebral circulation.

The aim of the work was to determine the main morphometric patterns of the structure of the internal carotid arteries of the contralateral sides, depending on the age group.

**Material and methods.** In accordance with the purpose and objectives of the work, the outer diameter of the cerebral section of the right and left internal carotid artery was determined after the main arterial trunks had left it on the basis of the brains of 42 people aged 29-69 years, whose cause of death was not associated with pathology of the brain or blood vessels. To determine the value of the outer diameter of the ICA, photographs were taken of the base of the brain, in particular the cross section of the cerebral section of the ICA, using a Nikon 3110 reflex camera using a morphometric marker for further

calculations of the absolute dimensions of the structures under study. Statistical processing of the results was carried out using the MedStat licensed computer program.

**Results.** In the course of statistical processing of the results obtained, we found average linear positive correlations between the values of the external diameter of the right and left internal carotid arteries and the age of the subjects. It was found that age-related changes in the arterial bed did not lead to an increase in bilateral asymmetry in the external diameter of the internal carotid artery.

**Conclusion.** Thus, with age, there is an increase in the external diameter of the internal carotid artery, which may be associated with changes in the structural organization of the arterial wall, as well as changing metabolic demands of the brain. It is possible that changes in the morphometric parameters of the great vessels supplying the brain lead to a spatial reorganization of the superficial arterial bed of the cerebral hemispheres.

**Key words:** brain, internal carotid artery, age-related variability, cerebral circulation, arterial bed.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабиянц А. Я., Хананашвили Я. А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018; 3: 46-54.
2. McKetton L, Sobczyk O, Duffin J, et al. The aging brain and cerebrovascular reactivity. *Neuroimage*. 2018; 181: 132-141. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.007.
3. Груздев В. Д., Азин А. Л., Зефиоров А. Л. Состояние кровотока в артериях основания мозга человека в раннем онтогенезе. Казанский медицинский журнал. 2004; 85 (6): 428-432.
4. Железкова А. А., Скоробогатов Ю. Ю., Филатова О. В. Возрастное измерение диаметра внутренних сонных артерий. Известия Алтайского государственного университета. 2010; 3-1: 26-29.
5. Молдавская А. А., Горбунов А. В., Калаев А. А. Структурные преобразования артерий головного мозга на этапах онтогенеза человека (обзор литературы). Морфологические ведомости. 2006; 3-4: 128-130.
6. Sertedaki E, Veroutis D, Zagouri F, et al. Carotid Disease and Ageing: A Literature Review on the Pathogenesis of Vascular Senescence in Older Subjects. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res*. 2020; 2020: 8601762. doi: 10.1155/2020/8601762
7. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биostatистики: анализ ин-

#### REFERENCES

1. Babiyants A. Ya., Khananashvili Ya. A. Mozgovoe krovoobrashchenie: fiziologicheskie aspekty i sovremennye metody issledovaniya [Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods]. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2018; 3: 46-54 (in Russian).
2. McKetton L, Sobczyk O, Duffin J, et al. The aging brain and cerebrovascular reactivity. *Neuroimage*. 2018; 181: 132-141. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.007.
3. Gruzdev V. D., Azin A. L., Zefirov A. L. Sostoyanie krovotoka v arteriyakh osnovaniya mozga cheloveka v rannem ontogeneze [The state of blood flow in the arteries of the base of the human brain in early ontogenesis]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2004; 85 (6): 428-432 (in Russian).
4. Zhelezkova A. A., Skorobogatov Yu. Yu., Filatova O. V. Vozrastnoe izmerenie diametra vnutrennikh sonnykh arterii [Age measurement of the diameter of the internal carotid arteries]. *Izvestiya Altaiskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010; 3-1: 26-29 (in Russian).
5. Moldavskaya A. A., Gorbunov A. V., Kalaev A. A. Strukturnye preobrazovaniya arterii golovno mozga na etapakh ontogeneza cheloveka (obzor literatury) [Structural transformations of cerebral arteries at the stages of human ontogenesis (literature review)]. *Morfologicheskie vedomosti*. 2006; 3-4: 128-130 (in Russian).

- формации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е.К.; 2006. 214.
8. Jeon S J, Kwak H S, Chung G H. Widening and Rotation of Carotid Artery with Age: Geometric Approach. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27 (4): 865-870. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.026
  6. Sertedaki E, Veroutis D, Zagouri F, et al. Carotid Disease and Ageing: A Literature Review on the Pathogenesis of Vascular Senescence in Older Subjects. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res*. 2020; 2020: 8601762. doi: 10.1155/2020/8601762
  7. Lyakh Yu. E., Gur'yanov V. G., Khomenko V. N., Panchenko O. A. *Osnovy komp'yuternoї biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat* [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy using the MedStat statistical package]. Donetsk: Papakitsa E.K.; 2006. 214 (in Russian).
  8. Jeon S.J., Kwak H.S., Chung G.H. Widening and Rotation of Carotid Artery with Age: Geometric Approach. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27 (4): 865-870. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.026

УДК 615.036.2  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).574

**А.Н. Колесников, А.А. Алексеенко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ В СТОМАТОЛОГИИ**

Использование общей анестезии в амбулаторной анестезиологии (стоматологии) связано прежде всего с проблемой дентофобии. Среди всех возрастных групп пациентов наибольшую сложность представляет детский контингент. Дентофобия перед стоматологическим лечением считается одной из самых больших проблем как для стоматолога, так и для пациентов, особенно детей. Более того, страх лечения зубов по-прежнему считается основным препятствием для проведения полноценного стоматологического лечения [1]. Эта проблема сделала почти невозможным лечение детей от 1 года до 4 лет без использования общей анестезии или седации. Несмотря на все факторы, прием детей в клиниках для лечения зубов с использованием общей анестезии увеличивается с каждым годом [2] Использование седативных препаратов может быть полезным для лечения дентофобии у некоторых пациентов [3]. Поэтому важно обеспечить, чтобы индукция, течение анестезии и пробуждение были безопасны и комфортны. Индукция анестезии затрагивает не только детей, но также может вызывать стрессы у родителей. Следовательно, родители играют важную роль в поддержке своих детей во время стоматологического лечения детей. [4]

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Выявление особенностей клинико-лабораторных данных и маркеров адекватности проводимой внутривенной анестезии пропофолом у детей.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проводилось в детской стоматологической клинике «Дентал Гуру» г. Донецка.

В период с ноября 2018 года по май 2020 было набрано 220 детей, в возрасте от 1,5 до 10 лет, проходящих комплексное лечение зубов под общей анестезией. По возрасту, от 1,5 до 3 лет – 92

(42%) пациента, от 4 до 6 лет – 86 (39,3%) пациентов, от 7 до 10 лет – 41 (18,7%) пациент. Одному ребенку было отказано в лечении под общей анестезией пропофолом в связи с синдромом Вилсона. Вследствие ОРЗ пять пациентов были перенесены на более поздний срок лечения. Критерии исключения включали любые острые инфекционные заболевания (включая ОРЗ), недавнюю вакцинацию (не менее недели), хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения, аллергию на препараты, применяемые для общей анестезии. Всего в исследование было включено 219 детей.

В обязательном порядке всем пациентам проводились обследования:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови.
4. ЭКГ.
5. Заключение педиатра.

Предоперационное отсутствие приема пищи у детей сводилось к 6-часовому периоду голодания, прозрачные жидкости (вода, чай, фруктовый сок) – за 2 часа до анестезии. У родителей или опекунов всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на проведение лечения под общей анестезией.

Премедикация сводилась к принципу «минимум уколов». Если предоставляется возможность провести пероральную премедикацию, то она более предпочтительна, чем внутримышечная. Несмотря на то, что атропин в данный момент выведен из списка «стандартной» премедикации, в стоматологии имеются некоторые особенности: инструментальное раздражение рефлексогенных зон, необходимость избегать выраженной саливации и возможной бра-



**Рис. 1.** Катетеризация периферической вены мальчику 5 лет, в то время как ребенок смотрит мультфильм в очках виртуальной реальности.

дикардии. В премедикацию назначалось внутривенное введение атропина и дексаметазона (табл. 1.)

При оценке статистических данных в различных группах по возрасту выявлено, что, как правило, атропин 0,1% вводился у детей 1-3 лет в дозировке  $0,17 \pm 0,03$  мл, у детей 4-6 лет –  $0,21 \pm 0,08$  мл, у детей 7-10 лет –  $0,31 \pm 0,04$  мл; дексаметазон у детей 1-3 лет –  $1,86 \pm 0,23$  мг, у детей 4-6 лет –  $2,2 \pm 0,69$  мг, у детей 7-10 лет –  $3,37 \pm 0,74$  мг.

При невозможности наладить контакт с «трудным» в психосоматическом плане ребенком перед анестезией можно назначить перорально сироп мидазолама в дозе 0,5 мг/кг или мидазолам внутримышечно в дозе 0,05-0,15 мг/кг. Также довольно эффективно использовался способ немедикаментозного отвлечения внимания ребенка от катетеризации периферической вены. После орошения места пункции 10-процентным раствором лидокаина ребенку предлагалось посмотреть мультфильм в очках виртуальной реальности, в то время как произ-



**Рис. 2.** Различные эвакуационные системы.



**Рис. 3.** Эвакуационная система Isolite при лечении зубов у девочки 14 лет.

водилась внутривенная катетеризация и индукция пропофолом (рис. 1.).

Объем интраоперационного мониторинга включал [6]:

- электрокардиографию с подсчетом ЧСС;
- пульсовую оксиметрию;
- измерение АД неинвазивным методом;
- термометрию;

**Таблица 1.**

Дозировка препаратов для премедикации

Возраст детей	Препарат	Число наблюдений	M±sd (min – max)
1-3 года	Премедикация атропин 0,1% (мл)	92	$0,17 \pm 0,03$ (0,1 – 0,2)
	Премедикация дексаметазон (мг)	92	$1,86 \pm 0,23$ (1,5 – 2,0)
4-6 лет	Премедикация атропин 0,1% (мл)	86	$0,21 \pm 0,08$ (0,15 – 0,4)
	Премедикация дексаметазон (мг)	86	$2,2 \pm 0,69$ (1,5 – 4,0)
7-10 лет	Премедикация атропин 0,1% (мл)	41	$0,31 \pm 0,04$ (0,3 – 0,4)
	Премедикация дексаметазон (мг)	41	$3,37 \pm 0,74$ (2,0 – 4,0)

Таблица 2.

Средние дозы пропофола и объем инфузии

Препараты	Число наблюдений	M±sd (min – max)
Инфузия кристаллоидов (мл)	219	227,90±62,96 (200,0 – 400,0)
Индукция пропофол 1% (мл)	219	3,81±1,13 (2,0 – 7,0)
Поддержание анестезии пропофол 1% (мл)	219	33,51±11,71 (12,0 – 60,0)

Таблица 3.

Описательная статистика лабораторных данных у детей

Лабораторные данные	Число наблюдений	M±sd (min – max)
эритроциты (Т/л)	219	4,55±0,48 (3,6 – 5,6)
гемоглобин (Г/л)	219	131,21±11,46 (104,0 – 162,0)
тромбоциты (Г/л)	219	289,63±61,56 (195,0 – 542,0)
лейкоциты (Г/л)	219	7,0±1,86 (4,0 – 13,0)
СОЭ (мм/ч)	219	4,74±2,42 (2,0 – 15,0)
палочкоядерные нейтрофилы (%)	219	1,76±1,16 (1,0 – 7,0)
сегментоядерные нейтрофилы (%)	219	36,79±9,36 (24,0 – 58,0)
эозинофилы (%)	219	2,84±1,92 (0,0 – 10,0)
лимфоциты (%)	219	52,11±8,82 (31,5 – 65,0)
моноциты (%)	219	6,80±2,33 (1,0 – 11,0)

– капнографию с определением содержания CO<sub>2</sub> в конце выдоха (EtCO<sub>2</sub>);

– контроль ЧД.

Особенности проведения анестезии у стоматологических больных обусловлены в первую очередь локализацией операционного поля в непосредственной близости от верхних дыхательных путей. В практике лечения зубов, особенно если выключение сознания ребенка обязательно, вопрос о выборе средств поддержания проходимости дыхательных путей остается очень важным. Также необходимо заранее прогнозировать и быть готовым к ряду осложнений как во время манипуляции, так и после нее. Нами было использована эвакуационная система Isolite (рис. 2. и рис. 3.), которая обладает рядом преимуществ: эвакуация жидкости и пыли производится постоянно и равномерно со всей полости рта без участия ассистента хирурга, что позволяет ассистенту уделить больше внимания проведению самого лечения; наличие накусочного блока, который позволяет зафиксировать широту открытия рта на длительное время, не смотря на уровень сознания пациента; просто-

та использования и освещение рабочей зоны. Основным недостатком данной системы является отсутствие герметичности дыхательных путей [5].

После установки внутривенного катетера препаратом для проведения внутривенной индукции являлся пропофол. Индукционная доза составляла 38,1±11,3 мг. Анестезия поддерживалась инфузией пропофола в дозе 80±20 мг/ч. В таблице 2 представлены данные по дозировкам пропофола и объему инфузионной терапии.

Обезболивание во время лечения проводилось с помощью местной инфильтрационной и проводниковой анестезии в полном объеме. Использовался артикаин с содержанием адреналина 1:200000.

Инфузия кристаллоидов обеспечивала физиологические потребности в жидкости и восполнения ее дефицита, образовавшегося в результате предоперационного голодания.

Ребенок оставался в клинике под наблюдением анестезиолога в течение необходимого для полного пробуждения времени (чаще всего – до 1 часа). Послеоперационный контроль включал

**Таблица 4.**

Динамика изменений показателей на этапах лечения

Показатели	За 10 мин до лечения	Начало лечения	Базисная анестезия	Пробуждение
SpO <sub>2</sub> (%)	98,58±0,63	97,51±0,59	97,69±1,4	98,5±0,7
PetCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	38,3±0,8	38,1±0,88	38,3±0,84	37,5±0,7
среднее АД (мм рт. ст.)	68,9±4,6	70,1±4	69,1±3,8	70±2,8
ЧСС (в мин)	102,4±7,8	107±7,9	106,7±7,7	99,5±0,7
ЧДД (в мин)	22,5±2	22,5±1,9	21,7±1,6	22,5±0,7

**Таблица 5.**

Ранговые корреляции Спирмена. (корреляции на уровне p <0,05)

Пара переменных	Число набл.	Спирмена R	p
эритроциты & ЧСС начало лечения	219	0,33	0,03
эритроциты & ЧСС базисная анестезия	219	0,30	0,05
гемоглобин & премедикация атропина	219	0,32	0,03
гемоглобин & поддержка анестезии пропофолом	219	0,34	0,03
тромбоциты & длительность кровотечения	219	0,32	0,04
тромбоциты & SpO <sub>2</sub> базисная анестезия	219	-0,33	0,03
тромбоциты & ЧСС начало лечения	219	0,30	0,05
тромбоциты & PetCO <sub>2</sub> начало лечения	219	-0,49	0,001
лейкоциты & длительность кровотечения	219	0,32	0,04
палочкоядерные нейтрофилы & индукция пропофола	219	-0,34	0,03
палочкоядерные нейтрофилы & SpO <sub>2</sub> базисная анестезия	219	0,38	0,01
палочкоядерные нейтрофилы & ЧСС базисная анестезия	219	0,47	0,01
сегментоядерные нейтрофилы & ср. АД базисная анестезия	219	0,35	0,03
сегментоядерные нейтрофилы & ЧДД базисная анестезия	219	-0,38	0,02
сегментоядерные нейтрофилы & PetCO <sub>2</sub> до лечения	219	-0,31	0,04
лимфоциты & ср. АД базисная анестезия	219	-0,33	0,03
лимфоциты & ЧДД базисная анестезия	219	0,32	0,05
лимфоциты & PetCO <sub>2</sub> до лечения	219	0,33	0,03

в себя оценку общего состояния ребенка, возможности установления вербального контакта, адекватности самостоятельного дыхания, стабильности гемодинамики, степени выраженности болевого синдрома, контроль кровотечения из лунок удаленных зубов, наличия психомоторного возбуждения, тошноты и рвоты.

После общения с родителями и разъяснения их поведения в послеоперационном периоде ребенка отпускали домой. По договоренности через 1-2 ч и 24 ч после ухода ребенка из клиники осуществлялся контрольный телефонный

звонок родителям с целью уточнения его состояния.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лабораторного обследования пациентов были получены данные, представленные в таблице 3.

Отклонения лабораторных данных от нормы незначительное. У 48 детей отмечалось увеличение количества эозинофилов в связи с различными аллергическими проявлениями.

Мониторинг внутривенной анестезии пропофолом проводился постоянно по Гарвардско-

му стандарту мониторинга для общей анестезии (табл. 4.).

Проведение внутривенной анестезии пропофолом у детей с обеспечением проходимости дыхательных путей эвакуационной системой «Isolite» на всех этапах лечения отличается стабильными показателями гемодинамики, PetCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> – в пределах физиологической и возрастной нормы.

В ходе данного исследования впервые были оценены корреляционные зависимости предоперационных лабораторных данных и предоперационные, интраоперационные и послеоперационные показатели мониторинга (табл. 5.).

При оценке ранговых корреляций Спирмена обращает на себя внимание прямо пропорциональная зависимость количества гемоглобина и количества введенного для поддержания анестезии пропофола ( $p=0,026$ ); увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов приводит к уменьшению дозы пропофола на индукцию ( $p=0,025$ ) и увеличению SpO<sub>2</sub> во время лечения ( $p=0,013$ ); увеличение сегментоядерных нейтрофилов приводит к увеличению ЧДД во

время анестезии ( $p=0,016$ ) и увеличению PetCO<sub>2</sub> до лечения ( $p=0,044$ ); увеличение числа лимфоцитов приводит к увеличению PetCO<sub>2</sub> до лечения ( $p=0,029$ ). Так же и обратное изменение лабораторных показателей приводит к обратным изменениям показателей на этапах лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка общего клинического анализа крови у детей является не только рутинной, закрепленной протоколами процедурой, но может помочь в трактовке клинических данных (и их изменений), таких как SpO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>, ЧДД и гемодинамика, а также прогнозировать течение внутривенной анестезии пропофолом у детей.

По данным проведенного исследования можно сказать, что комбинированная анестезия у детей (инфильтрационное обезболивание артикаином и седация пропофолом) отличается стабильностью клинических показателей на всех этапах стоматологического лечения и отсутствием осложнений при условии применения эвакуационной системы Isolite.

*А.Н. Колесников, А.А. Алексеенко*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ В СТОМАТОЛОГИИ**

Использование общей анестезии в амбулаторной анестезиологии (стоматологии) связано прежде всего с проблемой дентофобии. Среди всех возрастных групп пациентов наибольшую сложность представляет детский контингент. Целью данного исследования было выявить особенности клинико-лабораторных данных и маркеров адекватности проводимой внутривенной анестезии пропофолом у детей. Исследование проводилось в детской стоматологической клинике «Дентал Гуру» г. Донецка. В период с ноября 2018 года по май 2020 было включено 219 детей от 1,5 до 10 лет. При оценке статистических данных в различных группах по возрасту выявлено, что, как правило, атропин 0,1% вводился у детей 1-3 лет в дозировке  $0,17 \pm 0,03$  мл, у детей 4-6 лет –  $0,21 \pm 0,08$  мл, у детей 7-10 лет –  $0,31 \pm 0,04$  мл; дексаметазон у детей 1-3 лет –  $1,86 \pm 0,23$  мг, у детей 4-6 лет –  $2,2 \pm 0,69$  мг, у детей 7-10 лет –  $3,37 \pm 0,74$  мг. После установки внутривенного катетера препаратом для проведения внутривенной индукции являлся пропофол. Индукционная доза составляла  $38,1 \pm 11,3$  мг. Анестезия поддерживалась инфузией пропофола в дозе  $80 \pm 20$  мг/ч. В ходе

данного исследования впервые были оценены корреляционные зависимости предоперационных лабораторных данных и предоперационные, интраоперационные и послеоперационные показатели мониторинга. При оценке ранговых корреляций Спирмена обращают на себя внимание некоторые корреляционные зависимости. Оценка общего клинического анализа крови у детей является не только рутинной, закрепленной протоколами процедурой, а но может помочь в трактовке клинических данных (и их изменений), таких как SpO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>, ЧДД и гемодинамика, а также прогнозировать течение внутривенной анестезии пропофолом у детей.

По данным проведенного исследования можно сказать, что комбинированная анестезия у детей (инфильтрационное обезболивание артикаином и седация пропофолом) отличается стабильностью клинических показателей на всех этапах стоматологического лечения и отсутствием осложнений при условии применения эвакуационной системы Isolite.

**Ключевые слова:** анестезиология, клинико-лабораторные данные, седация, дентофобия.

A.N. Kolesnikov, A.A. Alexeenko

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**DYNAMICS OF CLINICAL LABORATORY INDICATORS IN CHILDREN WITH THE CONDUCT OF INTRAVENOUS ANESTHESIA IN DENTISTRY**

The use of general anesthesia in outpatient anesthesiology (dentistry) is primarily associated with the problem of dentophobia. Among all age groups of patients, the greatest difficulty is the children's contingent. The purpose of this study was to identify the features of clinical and laboratory data and markers of the adequacy of intravenous anesthesia with propofol in children. The study was carried out in the children's dental clinic "Dental Guru" in Donetsk. In the period from November 2018 to May 2020, 219 children from 1.5 to 10 years old were included. When evaluating the statistical data in different age groups, it was found that, as a rule, atropine 0.1% was administered in a dosage of  $0.17 \pm 0.03$  ml in children 1-3 years old,  $0.21 \pm 0.08$  ml in children 4-6 years old, in children 7-10 years old –  $0.31 \pm 0.04$  ml; dexamethasone in children 1-3 years old  $1.86 \pm 0.23$  mg, in children 4-6 years old –  $2.2 \pm 0.69$  mg, in children 7-10 years old –  $3.37 \pm 0.74$  mg. After the placement of an intravenous catheter, the drug for intravenous induction was propofol. The induction dose was  $38.1 \pm 11.3$  mg. Anesthesia was maintained

with propofol infusion at a dose of  $80 \pm 20$  mg/h. In the course of this study, the correlation dependences of preoperative laboratory data and preoperative, intraoperative and postoperative monitoring indicators were evaluated for the first time. When assessing Spearman's rank correlations, some correlations are noteworthy. Evaluation of a CBC in children is not only a routine protocol-based procedure, but can help in the interpretation of clinical data (and their changes), such as SpO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>, NPV and hemodynamics. Also predict the course of intravenous anesthesia with propofol in children. According to the study, it can be said that combined anesthesia in children (infiltration anesthesia with articaine and sedation with propofol) is characterized by the stability of clinical parameters at all stages of dental treatment and the absence of complications, provided that the Iso-lite evacuation system is used.

**Key words:** anesthesiology, clinical laboratory data, sedation, a crippling dental phobia.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Newton JT. Interpreting pain as 'catastrophic' makes it worse: The neurological basis. *J Dent Res.* 2013;92:107-108.
2. Welbury R. Summary of: Why are children still having preventable extractions under general anaesthetic? A service evaluation of the views of parents of a high caries risk group of children. *Br Dent J.* 2011;210:360-361.
3. Gazal G, Fareed WM, Zafar MS, Al-Samadani KH. Pain and anxiety management for pediatric dental procedures using various combinations of sedative drugs. *Saudi Pharm J.* 2016; 24 (4): 379-385. doi: 10.1016/j.jsps.2014.04.004.
4. Peterson L, Shigetomi C. The use of coping techniques to minimize anxiety in hospitalized children. *Behav Ther.* 1981;12:1-14.
5. Dahlke WO1, Cottam MR, Herring MC, Leavitt JM, Ditmyer MM, Walker RS. Evaluation of the spatter-reduction effectiveness of two dry-field isolation techniques. *J Am Dent Assoc.* 2012; 143 (11): 1199-1204.
6. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015. *Anaesthesia.* 2016; 71: 85-93.

**REFERENCES**

1. Newton JT. Interpreting pain as 'catastrophic' makes it worse: The neurological basis. *J Dent Res.* 2013;92:107-108.
2. Welbury R. Summary of: Why are children still having preventable extractions under general anaesthetic? A service evaluation of the views of parents of a high caries risk group of children. *Br Dent J.* 2011;210:360-361.
3. Gazal G, Fareed WM, Zafar MS, Al-Samadani KH. Pain and anxiety management for pediatric dental procedures using various combinations of sedative drugs. *Saudi Pharm J.* 2016; 24 (4): 379-385. doi: 10.1016/j.jsps.2014.04.004.
4. Peterson L, Shigetomi C. The use of coping techniques to minimize anxiety in hospitalized children. *Behav Ther.* 1981;12:1-14.
5. Dahlke WO1, Cottam MR, Herring MC, Leavitt JM, Ditmyer MM, Walker RS. Evaluation of the spatter-reduction effectiveness of two dry-field isolation techniques. *J Am Dent Assoc.* 2012; 143 (11): 1199-1204.
6. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015. *Anaesthesia.* 2016; 71: 85-93.

УДК 616.9:578.826.1]-06:616.34-002  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).618

**А.В. Налетов, Д.В. Каспир, Н.П. Гуз, О.С. Налетова**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

Эпидемическая ситуация, которая сложилась на сегодняшний день в мире, является серьезным испытанием для каждого региона земного шара, а коронавирусная инфекция ежедневно продолжает забирать жизни тысяч людей, независимо от пола, возраста и этнической принадлежности. В большинстве исследований основное внимание исследователей уделяется рассмотрению клинических симптомов, характерных для поражения легких, определяющих в большинстве случаев прогноз заболевания. Между тем, при COVID-19 могут поражаться и другие системы организма, в том числе и органы желудочно-кишечного тракта [1].

Известно, что коронавирус проникает в организм через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2, angiotensin converting enzyme 2, ACE2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 при COVID-19 отмечается не только в альвеолярных клетках легких, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, что может приводить к возникновению гастроинтестинальных симптомов у пациентов. Так, согласно результатам ряда исследований, у 10-50% больных с коронавирусной инфекцией отмечаются гастроэнтерологические жалобы [2,3].

Одним из наиболее распространенных в популяции функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) на сегодняшний день является синдром раздраженного кишечника (СРК). Согласно эпидемиологическим данным, СРК наблюдается у 10-15% населения планеты, однако лишь 25-30% из этих больных обращаются за медицинской помощью. Манифестация симптомов заболевания обычно происходит в молодом возрасте – до 30 лет. У женщин СРК развивается чаще, чем у мужчин [4-6].

Основопологающим документом, регламентирующим на сегодняшний день диагностику и лечение ФГИР у детей и взрослых, являет-

ся Римский консенсус IV (2016). Согласно данного документа, СРК диагностируют при наличии следующих симптомов: рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, характеризующаяся следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией; сочетается с изменением частоты дефекаций; сочетается с изменением консистенции кала. Симптомы возникают в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности наблюдения не менее 6 месяцев [4, 5].

В классификации СРК, в зависимости от характера изменений формы кала, согласно Бристольской шкале формы кала, выделяют: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный вариант СРК, неклассифицируемый вариант СРК [5].

Также в последние годы получила распространение классификация СРК, основанная на превалирующем этиологическом факторе: постинфекционный СРК (ПИ-СРК); вариант расстройства, связанный с непереносимостью пищевых продуктов; классический СРК, индуцированный стрессом [4, 6-8].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Оценить особенности клинического течения ПИ-СРК у пациентов, перенесших COVID-19.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

На базе ООО «Медицинский центр Гастролан г. Донецка» было обследовано 60 пациентов с СРК. У 30 пациентов был диагностирован ПИ-СРК на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (основная группа). У данных больных на основании клинико-лабораторных и рентгенологических результатов обследования был диагностирован COVID-19, проведено соответствующее лечение с клиническим выздоровле-

нием и получением двукратного отрицательного результата при лабораторном исследовании на наличие SARS-CoV-2.

Группу сравнения составили 30 больных с классическим СРК, индуцированным стрессом. Статистически значимой разницы по возрасту и по полу между группами сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ). В обеих группах преобладали лица женского пола – 3:1.

Диагностика СРК основывалась на рекомендациях Римского консенсуса IV (2016). Для диагностики типа СРК была дополнительно использована Бристольская шкала формы кала.

Для оценки наличия и выраженности основных клинических симптомов ФГИР у обследованных пациентов был использован Опросник «7x7» (7 симптомов за 7 дней), разработанный Российской гастроэнтерологической ассоциацией и рекомендованный Резолюцией Экспертного совета, посвященной проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний ЖКТ. В опросник включены вопросы о наличии, выраженности и частоте семи основных симптомов ФГИР за последние 7 дней. В зависимости от полученной суммы баллов тяжесть состояния больного оценивали следующим образом: 0-1 – здоров; 2-6 – пограничное расстройство; 7-12 – легкое расстройство; 13-18 – умеренно выраженное расстройство; 19-24 – выраженное расстройство; 25 и более – тяжелое расстройство [9].

Для оценки степени тяжести абдоминального болевого синдрома была использована простая описательная шкала интенсивности боли, при помощи которой пациент характеризовал наличие абдоминального болевого синдрома: отсутствие боли, легкая, умеренная, сильная, очень сильная, невыносимая боль.

Для проведения анализа результатов исследования использовали методы биостатистики. Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) оцениваемого параметра и значение ошибки среднего ( $m$ ). Перед началом анализа выборки проверялись на нормальный закон распределения. В случае нормального закона распределения различия опре-

деляли путем сравнения двух средних. Для этого использовался критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки результатов качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка ( $m\%$ ). Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Результаты обработки данных в тексте представлены в форме показателя частоты проявления признака (%) и его 95 % доверительно-интервала (95 % ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным проведенного анализа результатов анкетирования с использованием опросника «7x7», установлено, что пациенты основной группы имели более высокие баллы в оценке выраженности клинических симптомов ФГИР. Так, средний балл по опроснику «7x7» среди пациентов основной группы составил  $16,3 \pm 0,3$ , а среди пациентов группы сравнения –  $12,4 \pm 0,2$ . Уровень значимости отличий между группами сравнения по данному показателю составил  $p < 0,001$ .

Как представлено в таблице 1, среди пациентов основной группы преобладала умеренная и выраженная степень тяжести ФГИР – 50,0 % (95 % ДИ 31,0 – 69,0 %) и 40,0 % (95 % ДИ 21,4 – 58,6 %) больных соответственно. Легкая степень тяжести расстройства была установлена статистически значимо ( $p < 0,05$ ) реже – лишь у 10,0 % (95 % ДИ 1,4 – 21,4 %) больных данной группы. Таким образом, для пациентов с ПИ-СРК, перенесших COVID-19, характерным было наличие умеренной и выраженной степени тяжести расстройства.

В группе сравнения легкая степень тяжести расстройства была установлена у 46,7 % (95 % ДИ 27,7 – 65,6 %) пациентов, а умеренная степень – у 43,3 % (95 % ДИ 24,5 – 62,2 %). При этом доля больных с выраженным расстройством в группе сравнения была статистически значимо ( $p < 0,05$ ) наименьшей – 10,0 % (95 % ДИ 2,0 – 24,0 %) пациентов. Таким образом, для пациентов, страдающих классическим СРК, характерным было наличие легкой и умеренной степени тяжести ФГИР.

**Таблица 1.**

Распределение пациентов по степени тяжести ФГИР с использованием опросника «7x7» в группах

Степень тяжести расстройства	Основная группа (n=30) абс. (%±m%)	Группа сравнения (n=30) абс. (%±m%)
Легкое расстройство	3 (10,0±5,6 %)	14 (46,7±9,3 %)
Умеренное расстройство	15 (50,0±9,3 %)	13 (43,3±9,2 %)
Выраженное расстройство	12 (40,0±9,1 %)	3 (10,0±5,6 %)

**Таблица 2.**

Распределение пациентов по степени тяжести абдоминального болевого синдрома в группах сравнения

Степень тяжести боли	Основная группа (n=30) абс. (%±m%)	Группа сравнения (n=30) абс. (%±m%)
Легкая	3 (10,0±5,6 %)	6 (20,0±7,4 %)
Умеренная	5 (16,7±6,9 %)	12 (40,0±9,1 %)
Сильная	17 (56,7±9,2 %)	10 (33,3±8,8 %)
Очень сильная	5 (16,7±6,9 %)	2 (6,7±4,6 %)

При проведении сравнения долей пациентов с различной степенью выраженности симптомов ФГИР между группами сравнения было выявлено, что существует статистически значимое ( $p<0,05$ ) различие между размерами долей пациентов с легкой степенью тяжести расстройства. При этом доля данных пациентов в группе сравнения была статистически значимо ( $p<0,05$ ) больше. Также было выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) различие между размерами долей пациентов с выраженной степенью тяжести расстройства. При этом доля данных пациентов в основной группе была статистически значимо ( $p<0,05$ ) больше. Если можно, лучше одно при этом убрать.

Более высокая степень выраженности клинических симптомов ФГИР среди пациентов основной группы была связана с тем, что в большинстве случаев проявления СРК сочетались с симптомами диспепсии (чувство переполнения после приема пищи, тошнота, раннее насыщение, эпигастральная боль или жжение) – 73,3±8,1 %. Среди пациентов группы сравнения лишь у 1/3 больных мы регистрировали симптомы диспепсии – 33,3±8,6%, что было статистически значимо ( $p<0,01$ ) реже относительно основной группы.

При сравнении степени тяжести абдоминального болевого синдрома как основного клинического проявления СРК с использованием простой описательной шкалы интенсивности боли между группами сравнения установлены значительные отличия (табл. 2.).

Выявлено, что статистически значимо ( $p<0,001$ ) наибольшую долю пациентов в основной группе составили больные с сильно выраженным абдоминальным болевым синдромом – 56,7 % (95 % ДИ 37,8 – 75,5 %) пациентов. В свою очередь в группе сравнения нами было установлен статистически значимый уровень отличий ( $p<0,05$ ) лишь между размерами долей пациентов с умеренным и очень сильным абдоминальным болевым синдромом: 40,0 % (95 % ДИ 21,4 – 58,6 %) и 6,7 % (95 % ДИ 2,8 – 16,1 %) соответственно. У 20,0 % (95 % ДИ 4,8 – 35,2 %) пациентов группы сравнения установлена легкая степень абдоминального болевого синдрома, а у 33,3 % (95 % ДИ 15,4 – 51,2 %) – сильная.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для пациентов с ПИ-СРК, перенесших COVID-19, характерным является более тяжелая клиническая симптоматика заболевания в сравнении с пациентами, страдающими классическим СРК. При этом в большинстве случаев для пациентов, у которых манифестация ФГИР была связана с COVID-19, характерно сочетание функциональных нарушений со стороны кишечника и верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что проявляется формированием overlap синдрома – сочетанием СРК и функциональной диспепсии. Для пациентов с ПИ-СРК, перенесших COVID-19, также характерна более тяжелая выраженность абдоминального болевого синдрома в сравнении с пациентами с классическим СРК.

**А.В. Налетов, Д.В. Каспир, Н.П. Гуз, О.С. Налетова**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Одним из наиболее распространенных в популяции функциональных расстройств пищеварительного тракта является синдром раздраженного кишечника. Согласно результатам множества исследований, у

10-50 % больных с коронавирусной инфекцией отмечаются гастроэнтерологические жалобы. Целью работы было оценить особенности клинического течения постинфекционного синдрома раздраженного

кишечника у пациентов, перенесших COVID-19. Было обследовано 60 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Для оценки наличия и выраженности основных клинических симптомов функционального гастроинтестинального расстройства у обследованных пациентов нами был использован Опросник «7x7» (7 симптомов за 7 дней). Установлено, что для пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, перенесших COVID-19, характерным является более тяжелая клиническая сим-

птоматика заболевания в сравнении с пациентами с классическим синдромом раздраженного кишечника. При этом в большинстве случаев для пациентов, у которых манифестация расстройства была связана с COVID-19, характерно формирование overlap синдрома - сочетания синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии.

**Ключевые слова:** постинфекционный синдром раздраженного кишечника, COVID-19, опросник «7на7».

*A.V. Nalyotov, D.V. Kaspir, N.P. Guz, O.S. Nalyotova*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF POST-INFECTIOUS IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN PATIENTS WHO HAVE HAD COVID-19

The irritable bowel syndrome is one of the most common of functional gastrointestinal tract disorders in the population. According to the results of many studies, 10-50% of patients with coronavirus infection have gastroenterological complaints. The aim of the study was to evaluate the clinical course of post-infectious irritable bowel syndrome in patients who have had COVID-19. 60 patients with irritable bowel syndrome were examined. To assess the presence and severity of the main clinical symptoms of functional gastrointestinal disorder we used the «7x7» questionnaire (7 symptoms in 7 days). It was

found that patients with post-infectious irritable bowel syndrome who have had COVID-19 are characterized by more severe clinical symptoms of the disease in comparison with patients with classic irritable bowel syndrome. At the same time, in most cases, patients whose manifestation of the disorder was associated with COVID-19 are characterized by the formation of overlap syndrome – a combination of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.

**Key words:** post-infectious irritable bowel syndrome, COVID-19, questionnaire «7x7».

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (3): 7-13.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061-1069.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020; 69 (6): 997-1001.
- Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-407.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (5): 76-93.
- Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С., Лянник В.А. Особенности течения синдрома раздраженного кишечника у детей, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе. Университетская клиника. 2018; 1 (26): 54-58.
- Lacy B.E., Moreau J.C. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. J. Am. Assoc. Nurse Pract. 2016; 28 (7): 393-404.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV): методическое пособие для врачей. 2016. 140.

#### REFERENCES

- Ivashkin V.T., Zol'nikova O.Ju., Ohlobystin A.V. i dr. Novaja koronavirusnaja infekcija (COVID-19) i sistema organov pishhevarenija. Rossiiskii zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30 (3): 7-13. (in Russian).
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061-1069.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020; 69 (6): 997-1001.
- Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-407.
- Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Baranskaja E.K. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoi asociacii i Asociacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju sindroma razdrzhennogo kishechnika. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (5): 76-93. (in Russian).
- Naletov A.V., V'junichenko Ju.S., Ljannik V.A. Osobennosti techenija sindroma razdrzhennogo kishechnika u detej, prozhivajushhh v uslovijah voennogo konflikta v Donbasse. Universitetskaja klinika. 2018; 1 (26): 54-58. (in Russian).
- Lacy B.E., Moreau J.C. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. J. Am. Assoc. Nurse Pract. 2016; 28 (7): 393-404.
- Bel'mer S.V., Havkin A.I., Pechkurov D.V. Funkcional'nye rasstrojstva organov pishhevarenija u detej (v svete Rimskih kriteriev IV): metodicheskoe posobie dlja vrachej. 2016. 140. (in Russian).
- Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Polujektova E.A. i dr. Vozmozhnost' primeneniya Oprosnika «7h7» (sem' simptomov za

9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А. и др. Возможность применения Опросника «7x7» (семь симптомов за семь дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016. 3: 24-33.

sem' dnej) dlja ocenki dinamiki simptomov funkcional'noj dispepsii i sindroma razdrazhennogo kischechnika. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2016. 3: 24-33. (in Russian).

УДК 616.334-008-092: 616.33-002  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).659

Н.Н. Бондаренко, Д.С. Дубовик

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ АНТРАЛЬНОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ

Согласно классическим канонам физиологии частота и сила сокращений миоцитов стенки желудка определяется влиянием нервных импульсов от преганглионарных нейронов дорсального моторного ядра блуждающего нерва [5], эфферентных вегетативных нервных волокон, гормонов, гастроинтестинальных регуляторных пептидов и активности водителей ритма – клеток Кахаля [10]. В отношении координации сократительной деятельности различных участков мускулатуры желудка достоверно известны регуляторные влияния вегетативной нервной системы: холинергическая иннервация усиливает перистальтику желудка, но ослабляет тонус миоцитов антрального сфинктера, а стимуляция симпатических нервных волокон вызывает противоположные эффекты [1]. При этом перистальтика органа возможна ввиду различий нейромедиаторного состава эфферентных нервных волокон в продольном (холинергические) и циркулярном слоях (пептидергические, например, серотонинергические). Гладкие миоциты желудочно-кишечного тракта демонстрируют тонические (сфинктерные) и фазовые (несфинктерные) фенотипы [13]. Что касается функциональных различий моторной активности миоцитов стенки органа и сфинктеров, то ясности в этом вопросе до сих пор нет, поскольку сфинктеры желудочно-кишечного тракта имеют сложную двигательную хореографию, запрограммированную рефлексам и модулируемую гормонами [12]. До настоящего времени недостаточно физиологических, электрофизиологических и морфологических деталей сенсорной иннервации мышцы сфинктера для понимания физиологии пилорических афферентов и патогенеза рефлюксов. Открытие «желудочной проводящей системы» человека в виде интерстициальных клеток Кахаля (ИКК), тесно связанных с окончаниями кишечных двигательных нервов и электрически связанных с гладкомышечными клетками внутри мускулатуры желудка. [7], генерации медленных волн клетками Кахаля и установление связи дефектов ИКК с нарушением

моторики и функциональными расстройствами желудка, оживили исследования желудочно-кишечных аритмий [11], однако, не приблизили к пониманию физиологических механизмов разнонаправленной моторной активности миоцитов стенки органа и его сфинктеров.

Учитывая релаксирующий эффект простагландина E<sub>2</sub> на гладкомышечную ткань, выявленную связь дефектов или потери ИКК с патологической двигательной активностью желудка при гастропарезе у пациентов с сахарным диабетом [4], а также наличие у данных клеток рецепторов простагландина E<sub>2</sub> и реализацию их функций посредством экспрессии Ca<sup>2+</sup>-активированного Cl<sup>-</sup> канала Ano1 [6], вероятным видится модулирующее влияние данных эффекторов на моторную активность антрального сфинктера.

**Цель работы** – выявить патогенетические взаимосвязи между чувствительностью рецепторов серотонина и простагландина E<sub>2</sub> тромбоцитов, уровнем кальциемии и pH желудочного сока у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 79 пациентов отделений гастроэнтерологии и терапии ДОКТМО – 25 мужчин и 54 женщины (средней возраст 52,71±9,65 лет), у которых при ЭГДС был выявлены признаки дуоденогастрального рефлюкса, отсутствовали в анамнезе операции на ЖКТ и органах гепатобилиарной зоны. Всем больным проведена ЭГДС с помощью видеогастроскопа Pentax EG-2790K. Группу контроля составили 20 пациентов (13 женщин и 7 мужчин сходного возраста) без жалоб гастроэнтерологического профиля, которым была показана ЭГДС в связи с заболеваниями, не связанными с ЖКТ. Критериями исключения в основную и контрольную группу были: прием нестероидных противовос-

палительных, гормональных и цитостатических препаратов в течение последних 6 месяцев, прием антибактериальных, антисекреторных препаратов в течение последнего месяца, подозрение на наличие хирургической патологии.

Измерение степени агрегации тромбоцитов в тестах *in vitro* при инкубации плазмы, обогащенной тромбоцитами, с агонистами серотониновых и простагландиновых рецепторов проводили на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФк-02-«НПП-ТМ» БиАн [3]. Венозную кровь получали в 8 ч утра, натощак, после 14-часового голодания. Уровень ионизированного кальция ( $iCa^{2+}$ ) в крови определяли с помощью колориметрического метода. У пациентов при ЭГДС производился забор желудочного содержимого для дальнейшего биохимического исследования. Внутрижелудочную рН-метрию осуществляли микропроцессорным ацидогастрометром «АГМ-03» (АГМ-МП-03-1 фирмы НПП «Исток-Система»).

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводился при помощи прикладной программы MedStat. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Пороговое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. В качестве описательной статистики для количественных переменных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) в формате  $M \pm \sigma$ . Для выявления связей между различными показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону (с вычислением коэффициента корреляции  $r$  и оценкой его значимости  $p$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инкубация с различными дозами (1, 5 и 10 мкМ) серотонина адипината продемонстрировала дозозависимое увеличение агрегации тромбоцитов. У 94,93% пациентов ( $n=75$ ) не выявили достоверных отличий чувствительности ре-

цепторов серотонина от таковой у пациентов контрольной группы – средняя эффективная концентрация серотонина адипината (EC50) составила 8,50 мкМ (против 8,86 мкМ в контроле).. что проявлялось наибольшим приростом степени агрегации тромбоцитов преимущественно в диапазоне высоких концентраций лиганда (см. табл.). У 5,07% пациентов дозозависимое повышение степени агрегации тромбоцитов отмечалось уже при низких концентрациях лиганда, а EC50 серотонина адипината была ниже таковой в контрольной группе на  $40,21 \pm 3,18\%$  ( $p < 0,05$ ), составив 5,30 мкМ. Данный факт свидетельствует о доминировании нормальной чувствительности серотониновых рецепторов у пациентов с диффузным поражением слизистой оболочки желудка.

При инкубации суспензии тромбоцитов с простагландином E2 у 96,20% пациентов ( $n=76$ ) выявили повышение агрегации тромбоцитов, причем степень увеличения показателя нарастала дозозависимым способом. EC50 для простагландина E2 составила 1,15 мкМ против 3,3 мкМ в контрольной группе, что отражает повышенную чувствительность простагландиновых рецепторов у большей части обследованных пациентов по сравнению с контрольной группой. Простагландины, синтезируемые с помощью циклооксигеназы-2, повышают чувствительность ноцицепторов, что снижает болевой порог, способствует развитию воспалительной реакции за счет стимуляции секреции интерлейкина-1бета и фактора некроза опухолей-альфа.

Анализ полученных результатов позволяет говорить об отсутствии нарушений модулирующей функции серотонинергического отдела вегетативной нервной системы на моторную функцию стенки желудка, опосредованной 5-НТ1А-, 5-НТ3- и 5-НТ4-рецепторами энтеральных нейронов и гладких миоцитов [9]. Кроме того, учитывая участие серотониновых рецепторов в регуляции регулярных и нерегулярных осцилляций в клетках Кахаля посредством 5-НТ2- (в том числе 5-НТ2В-рецепторов), 5-НТ3-

Таблица.

Степень агрегации тромбоцитов (%) у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом при инкубации *in vitro* с различными лигандами,  $M \pm m$

Группы пациентов	Лиганды					
	Серотонина адипинат			Простагландин E2		
	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Контрольная ( $n=20$ )	11,79±0,52	36,72±1,74	52,09±2,77	40,71±1,96	69,54±4,28	75,66±3,99
Основная ( $n=79$ )	10,95±1,33	39,11±2,73	50,72±2,64	49,22±2,58*	83,86±3,29*	91,03±3,87*

Примечание: \* – различия достоверны  $p < 0,05$ .

и 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов [2], можно считать адекватной пейсмеккерную функцию ИКК.

Возможным механизмом разнонаправленных физиологических свойств гладких миоцитов сфинктеров (тонических) и стенки желудка (фазных) может быть вовлечение различных внутриклеточных эффекторных систем – цАМФ-, цГМФ-зависимых, а также Ca<sup>2+</sup>-зависимых протеинкиназ [5]. В этой связи выявленная нами повышенная чувствительность рецепторов ПГЕ2 может сопровождаться изменением проницаемости плазмолеммы клеток для ионов Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup>, активацией ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном соединении, увеличением или уменьшением внутриклеточного уровня цАМФ в гладких миоцитах и/или ИКК [8], что определяется содержанием Ca<sup>2+</sup> в крови.

Анализ содержания iCa<sup>2+</sup> в крови 98,33% обследованных пациентов показал снижение аналогичного показателя по сравнению с контрольной группой на 20,78±2,50% (p<0,05). В этой связи следовало ожидать нарушение физиологических эффектов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сокращение гладкомышечных клеток, поскольку начальная фаза двухфазного ответа M3-мускаринового рецептора является Ca<sup>2+</sup>-зависимым процессом, происходит через начальную полимеризацию актина, и регулируется Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимым ферментом MLCK, что в итоге приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина 20 (MLC 20) [5], вызывая первоначальное мышечное сокращение.

В антральном отделе желудка pH желудочного сока у обследованных пациентов была выше контрольной на 56,27±3,01% (p<0,05). Смещение pH в щелочную сторону может быть обусловлено как присутствием у пациентов эндоскопических признаков дуоденогастрального рефлюкса, так и ингибирующим влиянием ПГЕ2 на секрецию желудочного сока и повышает выработку слизи, что является цитопротективным эффектом.

Анализ корреляционных связей между изученными показателями. В результате выявили прямую корреляционную связь между повышенной pH желудочного содержимого и чувствительностью рецепторов тромбоцитов к низким дозам ПГЕ2 (1 мкМ) (r=0,598 против r=0,371 в контроле) при отрицательной связи между кислотностью и уровнем iCa<sup>2+</sup> в крови (r=-0,726 против r=0,456 в контроле). Отсутствие взаимосвязи между чувствительностью серотониновых рецепторов и pH желудка может свидетельствовать о нарушении модулирующей роли данного отдела нервной системы в прямой и опосредованной G-клетками регуляции секреции компонентов соляной кислоты [1, 12]. Обратная взаимосвязь уровня iCa<sup>2+</sup> с pH желудочного сока может отражать нарушение реализации парасимпатических влияний в контроле секреции компонентов соляной кислоты.

Повышение значений pH в антральном отделе желудка обследованных пациентов при повышенной чувствительности простагландиновых рецепторов может отражать отсутствие активирующего эффекта ПГЕ2 на ИКК, а также нарушение функционирования «антродуоденального тормозного механизма», регулирующего высвобождение гастрина и возобновление секреции компонентов соляной кислоты в желудке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные у пациентов с рефлюкс-гастритом при диффузном поражении слизистой оболочки у пациентов повышенная чувствительность рецепторов ПГЕ2, снижение уровня ионизированного кальция в крови и нарушение функционирования «антродуоденального тормозного механизма» могут быть патогенетическими факторами нарушения взаимодействия интерстициальных клеток Кахаля и гладких миоцитов пилорического сфинктера.

**Н.Н. Бондаренко, Д.С. Дубовик**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ АНТРАЛЬНОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ РЕФЛУКС-ГАСТРИТОМ

Исследовали зависимость чувствительности рецепторов серотонина и простагландина E2 тромбоцитов, уровня кальциемии и pH желудочного сока у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом и признаками дуоденогастрального рефлюкса. Выявили прямую корреляционную связь между повышенной pH желу-

дочного содержимого и чувствительностью рецепторов тромбоцитов к низким дозам простагландина E2 (1 мкМ) (r=0,598), при отрицательной связи между кислотностью и уровнем ионизированного кальция в крови (r=-0,726). Выявленные повышенная чувствительность рецепторов ПГЕ2, снижение уровня ионизи-

ванного кальция в крови и нарушение функционирования «антродуоденального тормозного механизма» могут быть патогенетическими факторами нарушения взаимодействия интерстициальных клеток Каха-

ля и гладких миоцитов пилорического сфинктера.

**Ключевые слова:** чувствительность рецепторов тромбоцитов, кальциемия, дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит.

*N.N. Bondarenko, D.S. Dubovik*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### **PATHOGENETIC FACTORS OF ANTRAL SPHINCTER DYSFUNCTION IN DIFFUSE REFLUX GASTRITIS PATIENTS**

The correlation between platelet serotonin and prostaglandin E2 receptors sensitivity, blood calcium concentration and gastric pH in patients with diffuse reflux gastritis was analysed. Direct correlation between the increased gastric pH and platelet receptors sensitivity to low doses of prostaglandin E2 (1 mcM) ( $r=0,598$ ) with reverse correlation between the acidity and ionised calcium blood level ( $r=-0,726$ ). The revealed increased sen-

sitivity of prostaglandin E2 receptors, a decrease in the level of ionized calcium in the blood and a disruption in the functioning of the “antroduodenal inhibitory mechanism” can be pathogenetic factors in the disruption of the interaction of Cajal interstitial cells and smooth myocytes of the pyloric sphincter

**Key words:** platelet receptors sensitivity, blood calcium level, duodeno-gastral reflux, reflux gastritis.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В., Дроздов В.Н. Роль простагландинов E2 и F2 $\alpha$  в развитии эрозивно-язвенных поражений гастроудуоденальной зоны. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 4: 13-16.
2. Лычкова А.Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 130-135.
3. Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы). Трансфузиология. 2012; 13 (2): 493-514.
4. Blair P. J., Hwang S. J., Shonnard M. C., et al. The Role of Prostaglandins in Disrupted Gastric Motor Activity Associated With Type 2 Diabetes. Diabetes 2019; 68 (3): 637-647.
5. Cruz M. T., Dezfuli G., Murphy E.C., et al. GABAB Receptor Signaling in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Stimulates Gastric Motility via a Cholinergic Pathway. Front Neurosci. 2019; 13: 967.
6. Drumm B.T., Hwang S.J., Baker S.A. et al. Ca<sup>2+</sup> signaling behaviours of intramuscular interstitial cells of Cajal in the murine colon. J. Physiol. 2019; 597 (14): 3587-3617.
7. Drumm B.T., Sung T.S., Zheng H. et al. The effects of mitochondrial inhibitors on Ca<sup>2+</sup> signalling and electrical conductances required for pacemaking in interstitial cells of Cajal in the mouse small intestine. Cell Calcium. 2018; 72: 1-17.
8. Mahavadi S., Nalli A.D., Wang H. et al. Regulation of gastric smooth muscle contraction via Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-independent actin polymerization. PLoS One. 2018; 13 (12): e0209359.
9. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10 (8): 473-486.
10. Sanders K.M., Kito Y., Hwang S.J., Ward S.M. Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells. Physiology (Bethesda). 2016; 31 (5): 316-326.
11. Sanders K. M. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles. Adv Exp Med Biol. 2019; 1124: 3-46.
12. Powley T. L., Hudson Ch. N., McAdams J. L. et al. Organization of Vagal Afferents in Pylorus: Mechanoreceptors

#### **REFERENCES**

1. Varvanina G.G., Tkachenko E.V., Drozdov V.N. Rol' prostaglandinov E2 i F2 $\alpha$  v razvitii erozivno-yazvennykh porazhenij gastroduodenal'noj zony. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009; 4: 13-16 (in Russian).
2. Lychkova A.E. Serotoninovaya regulyaciya motornoj funkcii tonkoj kishki. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 3: 130-135 (in Russian).
3. Filippova O.I., Koloskov A.V., Stolica A.A. Metody issledovaniya funkcional'noj aktivnosti trombocitov (obzor literatury). Transfuziologiya. 2012; 13 (2): 493-514 (in Russian).
4. Blair P. J., Hwang S. J., Shonnard M. C., et al. The Role of Prostaglandins in Disrupted Gastric Motor Activity Associated With Type 2 Diabetes. Diabetes 2019; 68 (3): 637-647.
5. Cruz M. T., Dezfuli G., Murphy E.C., et al. GABAB Receptor Signaling in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Stimulates Gastric Motility via a Cholinergic Pathway. Front Neurosci. 2019; 13: 967.
6. Drumm B.T., Hwang S.J., Baker S.A. et al. Ca<sup>2+</sup> signaling behaviours of intramuscular interstitial cells of Cajal in the murine colon. J. Physiol. 2019; 597 (14): 3587-3617.
7. Drumm B.T., Sung T.S., Zheng H. et al. The effects of mitochondrial inhibitors on Ca<sup>2+</sup> signalling and electrical conductances required for pacemaking in interstitial cells of Cajal in the mouse small intestine. Cell Calcium. 2018; 72: 1-17.
8. Mahavadi S., Nalli A.D., Wang H. et al. Regulation of gastric smooth muscle contraction via Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-independent actin polymerization. PLoS One. 2018; 13 (12): e0209359.
9. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10 (8): 473-486.
10. Sanders K.M., Kito Y., Hwang S.J., Ward S.M. Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells. Physiology (Bethesda). 2016; 31 (5): 316-326.
11. Sanders K. M. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles. Adv Exp Med Biol. 2019; 1124: 3-46.
12. Powley T. L., Hudson Ch. N., McAdams J. L., et al. Organization of Vagal Afferents in Pylorus: Mechanoreceptors Arrayed for High Sensitivity and Fine Spatial Resolution?.

- Arrayed for High Sensitivity and Fine Spatial Resolution?. *Auton Neurosci.* 2014; 10: 36-48.
13. Rego S.L., Zakhem E., Orlando G., Bitar K. N.. Bioengineering functional human sphincteric and non-sphincteric gastrointestinal smooth muscle constructs. *Methods.* 2016; 99: 128-134.
- Auton Neurosci.* 2014; 10: 36-48.
13. Rego S.L., Zakhem E., Orlando G., Bitar K. N.. Bioengineering functional human sphincteric and non-sphincteric gastrointestinal smooth muscle constructs. *Methods.* 2016; 99: 128-134.

УДК 616.155.294-002.151-097:616.155.34]-076  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).539

А.Э. Багрий, К.А. Ступакова, Л.И. Ткаченко, О.Е. Супрун, Е.Р. Цирковская

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА): СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это группа системных заболеваний, поражающих сосуды мелкого и, реже, среднего калибра. ААВ характеризуются малоизученным патогенезом, полиморфизмом клинических проявлений, агрессивностью течения, а также участием в патогенезе антинейтрофильных цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody - ANCA). В данную группу входят 3 нозологии: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), или гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) - синдром Чарджа-Стросса [1].

ААВ являются заболеваниями с высокой частотой осложнений и нередко неблагоприятным прогнозом. Последний зависит от правильно подобранной тактики лечения и своевременной диагностики, поэтому информированность врачей об ААВ на всех уровнях медицинской помощи должна оставаться высокой.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить обзор литературы с рекомендациями по диагностике, лечению и ведению пациентов с ААВ. Продемонстрировать особенности клиники и диагностики данной нозологической группы, полиморфизм клинических проявлений и схожесть течения гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА). Выявить связь между тяжестью течения и профилем антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы современные отечественные и зарубежные источники литературы. Проведен ретроспективный анализ данных на основе выписных эпикризов 54 пациентов с ААВ, проходивших лечение в нефрологическом и ревматологическом отделениях До-

нецкого клинического территориального медицинского объединения за период с января 2014 по февраль 2020 года. Среди больных: мужчин - 21 (38,8%), женщин – 33 (61,1%), средний возраст пациентов на момент исследования - 52,05±1,85. Во всех случаях диагноз был установлен на основании международно-принятых клинических критериев, обнаружения IgG к миелопероксидазе (МРО) и протеинкиназе-3 (PR-3) в сыворотке крови, а также у 22 пациентов (40,7%) – на основании патогистологического исследования. Все пациенты были разделены на 3 группы: больные с ГПА, МПА и ЭГПА. Также пациенты были разделены на подгруппы «а» (с положительным профилем АНЦА) и «б» (с отрицательным результатом), как в общей совокупности, так и в каждой группе в отдельности. С целью определения степени тяжести повреждения внутренних органов был рассчитан индекс поражения внутренних органов (Vasculitis Damage Index – VDI). При оценке достоверности различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая заболеваемость ААВ в мире колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 человек. В структуре ААВ чаще всего встречается ГПА (8,5 случаев на 1 000 000), на втором месте - МПА, распространённость которого в мире составляет 6,8 случаев на 1 000 000 человек. Наиболее редкая патология этой группы - ЭГПА (2,4 случая на 1 000 000). ААВ диагностируют у лиц любого возраста, но большей частью – в диапазоне 45-60 лет; женщины болеют несколько реже.

5-летняя выживаемость при ААВ напрямую зависит от степени активности системного васкулита, своевременности постановки диагно-

за и адекватно подобранной терапевтической тактики, так что для ГПА она колеблется от 74 до 91%, для МПА – от 45 до 76%, а для ЭГПА - от 60 до 97% [2]. Основными причинами смерти являются быстро прогрессирующая почечная недостаточность, лёгочная недостаточность, развивающаяся на фоне интерстициального поражения лёгких, и острое лёгочное кровотечение [3].

Этиология ААВ неизвестна. В качестве пусковых факторов рассматривается роль инфекционных агентов (*Staphylococcus aureus*, цитомегаловирус, вирус гепатит С и т.д.), однако подтверждения данной гипотезы пока нет.

В патогенезе ведущую роль уделяют продукции АНЦА–аутоантител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов – миелопероксидазе (МРО) и протеиназе-3 (PR3). Анализ профиля АНЦА осуществляется методом непрямой иммунофлуоресцентной микроскопии, при которой определяются с-АНЦА (цитоплазматические, PR3-АНЦА) и р-АНЦА (перинуклеарные, МРО-АНЦА). Р.А. Lyons с соавторами отмечают, что серопозитивность по PR3 либо по МРО обусловлена генетическими аномалиями в определённых генах. Так, гиперпродукция PR3-АНЦА возникает при нарушениях в гене HLA-DP и SERPINA1 (последний кодирует ингибитор PR3 -  $\alpha$ 1-антитрипсин) [4], а повышенное образование аутоантител к МРО - в HLA-DQ. Таким образом, образование АНЦА обусловлено поломками в генетической последовательности главного комплекса гистосовместимости, а именно в HLA-DPB1\*040 [5].

J. Vamvakopoulos немаловажную роль в развитии ААВ уделяет фактору некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ): под действием TNF $\alpha$  происходит перемещение PR3 и МРО из цитоплазматических гранул на поверхность мембраны нейтрофилов, что позволяет АНЦА создать с ними комплекс антиген-антитело, это приводит к увеличению адгезивности и цитотоксичности нейтрофилов. Далее активируется система комплемента по альтернативному пути, результатом чего является дегрануляция нейтрофилов с выделением в месте воспаления большого количества протеолитических ферментов [6].

В патогенезе ГПА, помимо указанных механизмов, определённую роль отводят полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакции, в результате которой образуется гранулёма, содержащая нейтрофилы, макрофаги, гигантские клетки Лангерганса, Т-лимфоциты, а также фокусы аутоантиген-специфичных CD-20 В-лимфоцитов, способных продуцировать ANCA.

При ЭГПА эозинофилы аккумулируются в тканях, выделяют большое количество биологи-

чески активных веществ, среди которых кардиотоксичные и нейротоксичные пептиды, и свободные кислородные радикалы, которые повреждают стенки сосудов.

При любом виде ААВ такая массивная воспалительная реакция вызывает деструкцию эндотелиоцитов и развитие некротизирующего васкулита с многообразной клиникой и мультисистемным поражением.

Для группы ААВ наиболее характерно поражение верхних дыхательных путей (ВДП), лёгких и почек.

Самая разнообразная патология верхних отделов респираторного тракта наблюдается при ГПА. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на заложенность носа, серозно-гнойные и гнойно-кровянистые выделения, образование язв и корочек на слизистой, рецидивирующие носовые кровотечения. У 25% больных данное состояние осложняется перфорацией носовой перегородки, в более редких случаях - седловидной деформацией спинки носа. У 90% пациентов с ГПА формируется клиника синуситов [7]. Для МПА не менее характерно развитие некротического ринита, но поражение околоносовых пазух наблюдается значительно реже. В раннюю фазу ЭГПА свойственно возникновение аллергического ринита и полипозного риносинусита.

При вовлечении бронхо-легочной системы для всех ААВ характерно появление кашля, одышки, кровохарканья. Поражение легких при ГПА может протекать в виде бессимптомного легочного капиллярита, единственным проявлением которого будут изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной полости – очаговые и инфильтративные тени, склонные к распаду. При МПА лёгкие вовлекаются в патологический процесс у 25-70% пациентов, при этом развивается некротизирующий геморрагический альвеолит. Основными жалобами являются кашель и кровохарканье, нередко со значительной кровопотерей. Другим возможным исходом заболевания – формирование интерстициального пульмонального фиброза. Обнаружена следующая закономерность: чем выше продукция МРО-АНЦА, тем агрессивнее протекает геморрагический альвеолит, если же преобладают PR3-АНЦА, то больше вероятность формирования интерстициального фиброза лёгких [8]. При ЭГПА поражение лёгких протекает в виде развития эозинофильной пневмонии. На КТ при этом визуализируются мигрирующие инфильтраты или узлы без полостей распада, часто – в сочетании с увеличением внутригрудных лимфатических узлов [9].

При любом из вариантов ААВ поражение почек протекает с развитием малоиммунного

(pauci-immune) быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), который характеризуется отсутствием свечения при иммунофлюоресцентной микроскопии образцов биопсии почек. Наиболее часто малоиммунный гломерулонефрит развивается при МПА (более 90%), кроме того, при этом типе васкулита течение БПГН самое злокачественное, особенно если определяется высокий титр АТ к PR3 и базальной мембране клубочков почек [10].

Помимо патологических изменений в вышеописанных системах, при ААВ могут наблюдаться поражения глаз, кожи, слизистых оболочек, нервной, сердечно-сосудистой систем, а также желудочно-кишечного тракта.

Разнообразная клиника поражения структур глаза наиболее характерна для ГПА. При этом виде васкулита в 25% случаев встречается псевдотумор орбиты как следствие разрастания гранулематозной ткани. Последняя сдавливает зрительный нерв, что может привести к потере зрения.

Геморрагическая сыпь чаще наблюдается при МПА (70%). Возможно появление сетчатого ливеда, развитие уртикарной сыпи или образование подкожных узелков.

Поражение нервной системы, как правило, протекает по типу множественных сенсорно-моторных мононевритов, значительно реже – в виде симметричной полинейропатии. Патология периферической нервной системы наиболее характерна для ЭГПА (75% больных) [11].

Все ААВ повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но, ввиду гиперпродукции эозинофилами кардиотоксичных пептидов, специфическое поражение чаще всего встречается при ЭГПА. Одним из таких заболеваний является фибропластический парietальный эндокардит (эндокардит Леффлера).

10% пациентов жалуются на боли в животе, связанные с образованием язв слизистой оболочки желудка и кишечника. При ЭГПА эти жалобы могут быть вызваны развитием эозинофильной гастроэнтеропатии.

Таблица.

Диагностические критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов

Критерий	Характеристика
<b>Гранулематоз с полиангиитом*</b>	
Воспаление в полости носа	Язвы слизистой полости носа; гнойные, кровянистые выделения из носа.
Изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты со склонностью к распаду, полости на рентгенограммах
Изменения осадка мочи	Гематурия: более 5 эритроцитов в поле зрения или эритроцитарные цилиндры
Данные биопсии	Гранулематозное, некротизирующее воспаление в стенке артериол или в пери/экстравакcuлярном пространстве
<b>Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом**</b>	
Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
Эозинофилия	Более 10% эозинофилов от общего количества лейкоцитов
Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток, чулок
Патология придаточных пазух носа	Боль или рентгенологические изменения
Экстравакcuлярная эозинофилия по данным биопсии	Эозинофильные инфильтраты
<b>Микроскопический полиангиит</b>	
Лихорадка, недомогание, потеря массы тела	
Артрит, миалгии	
Лёгочные инфильтраты, часто – с кровотечением	
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	
Кожные проявления (некротизирующий васкулит)	
Моно- и полинейропатия	
Серологически: обнаружение рАНЦА, антимиелопероксидазы	

Примечание: \* – для постановки диагноза необходимо 2 и более критериев, \*\* – для постановки диагноза необходимо 4 и более критериев.

Для подтверждения диагноза ААВ необходим тщательный подход, начиная со сбора жалоб и анамнеза заболевания, заканчивая его патологоанатомической верификацией.

Ещё в 1990 г. Американской коллегией ревматологов были приняты классификационные критерии для диагностики ГПА и ЭГПА, которые позволяют установить эти диагнозы с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью: 88% и 92% для ГПА и 85% и 99% - для ЭГПА. С целью диагностики МПА можно использовать клинические характеристики, предложенные Zashin в 1990 г. (см. табл.).

Лабораторная диагностика ААВ должна обязательно включать общеклинические анализы и иммунологическое исследование. Общий анализ крови (ОАК) особенно важен в диагностике ЭГПА, т.к. он позволяет обнаружить эозинофилию. Для ЭГПА характерно несколько периодов заболевания: начальный, когда в ОАК ещё не определяется повышенный уровень эозинофилов, манифестный – эозинофилия появляется, но её уровень не превышает 10%, и развёрнутый – наблюдается картина гиперэозинофилии. Обширное иммунологическое обследование антинуклеарных антител, антител к базальной мембране клубочков почек и, непосредственно, профиль АНЦА необходимы для дифференциальной диагностики между системной красной волчанкой, синдромом Гудпасчера и ААВ. Стоит отметить, что отсутствие IgG к АНЦА не исключает диагноза. В структуре ЭГПА, например, выделяют 2 варианта заболевания: АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный [12].

Золотым стандартом диагностики системных васкулитов является патоморфологическое исследование. Для всех нозологических форм ААВ типичным будет обнаружение в препарате участков воспаления в сосудах малого калибра с выраженным альтеративным компонентом и минимальным количеством или полным отсутствием иммунных депозитов. При ГПА в биоптате обнаруживаются многоклеточные некротизирующие гранулёмы. Характерной особенностью ЭГПА является массивная эозинофильная инфильтрация тканей. Особого внимания заслуживает патоморфология почек. Для всех форм ААВ типичным является развитие фокально-сегментарного малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями [13].

Из инструментальных исследований всем пациентам с подозрением на ААВ должны проводиться:

- рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости и придаточных пазух носа;

- эхокардиография для исключения коморбидной патологии;

- фиброэзофагогастродуоденоскопия, особенно у пациентов с подозрением на эозинофильную гастропатию;

- исследование функции внешнего дыхания для диагностики бронхиальной астмы.

Крайне важным является определение степени активности васкулита. Для этого используются Бирмингемский индекс (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) и «индекс повреждения при васкулитах» - Vasculitis Damage Index – VDI. BVAS используется для оценки активности патологического процесса в начале заболевания и при его рецидивах. VDI отображает далеко зашедшие повреждения органов, в связи с чем этот индекс не используется для оценки активности при первом обращении пациента. Количество набранных баллов по шкале BVAS позволяет решить вопрос о фазе клинического течения ААВ. Определение степени активности течения СВ и тяжести обострения крайне важно для определения оптимальной лечебной тактики.

Современные подходы к лечению ААВ построены в соответствии с концепцией «*treat to target*», т.е. лечение до достижения цели. Целью является стойкая ремиссия, контроль коморбидной патологии, сведение к минимуму нежелательных эффектов препаратов и обеспечение для пациента приемлемого уровня жизни [14].

Терапия ААВ состоит из индукционного и поддерживающего этапа. Индукционный этап представляет собой относительно короткий (около 6 месяцев) курс массивной цитостатической терапии для перевода течения заболевания из активной фазы в ремиссию. Поддерживающий этап длится в течение 2-х лет, и его целью является контроль заболевания с постепенным снижением дозы и, в части случаев, с последующей отменой препаратов [15].

Неотъемлемой частью любой фазы лечения остаются глюкокортикоиды (ГК), нередко в сверхвысоких дозах. ГК, благодаря своему быстрому и мощному противовоспалительному действию, используются в качестве «моста» между началом терапии и появлением первых эффектов цитостатиков, которые реализуются постепенно. Однако монотерапия ГК не влияет на прогноз заболевания, а также именно с ГК связано большинство нежелательных эффектов терапии, среди которых глюкокортикоид-индуцированный сахарный диабет, остеопороз, катаракта, инфекционные осложнения и многие другие.

Следующей составляющей терапии ААВ являются препараты цитотоксического действия – циклофосфан (ЦФ), азатиоприн (АЗА), метотрек-

сат (МТ) и микофенолата мофетил (ММФ). Особое место занимает препарат, созданный при помощи методов генной инженерии, – ритуксимаб (РТМ). РТМ – это моноклональные АТ к CD-20 В-лимфоцитам, которые продуцируют АНЦА. По силе действия РТМ не уступает ЦФ, поэтому может применяться в качестве препарата первой линии для индукции ремиссии. Другими показаниями к назначению РТМ являются:

Индукция ремиссии в дебюте заболевания, когда назначение ЦФ нежелательно (опухоли мочевого пузыря в анамнезе, носительство вируса гепатита С, у женщин репродуктивного возраста и т.д.)

Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ в течение 3-6 месяцев или развития рецидива на фоне терапии ЦФ

Поддержание ремиссии у пациентов при плохом ответе или непереносимости терапии АЗА, МТ или ММФ.

Представленные выше рекомендации касаются пациентов с МПА и ГПА. В связи с отсутствием крупных РКИ по применению РТМ при ЭГПА, а также наличием серонегативного варианта течения заболевания РТМ рекомендуют в качестве индукционной терапии в дебюте и ЭГПА.

Основным побочным действием РТМ является поздняя отсроченная нейтропения, которая часто приводит к развитию тяжёлых инфекционных осложнений, включая сепсис. При РТМ-индуцированной нейтропении наблюдается дефицит иммуноглобулинов, в связи с чем EULAR рекомендуют исследовать их уровень перед каждым курсом РТМ/ЦФ у пациентов с рецидивирующими инфекциями [16].

ЦФ обладает высокой токсичностью к слизистой оболочке мочевого пузыря, что может проявляться развитием геморрагического цистита и даже рака мочевого пузыря. В связи с этим рекомендуется обследование больных со стойкой гематурией, ранее получавших ЦФ. Для профилактики активации *Pneumocystis jirovecii* EULAR одобрило применение триметоприма/сульфаметоксазола по 800/160 мг через день или 400/80 мг/сут.

Последовательная схема лечения ААВ выглядит следующим образом:

1) Индукция ремиссии в дебюте заболевания при тяжелом течении ААВ с поражением жизненно важных органов: ГК в дозе 1мг/кг в сутки в преднизолоновом эквиваленте (суточная доза не должна превышать 80 мг) в сочетании с ЦФ или РТМ – 6 месяцев.

2) Индукция ремиссии в дебюте заболевания без поражения жизненно важных органов – ГК в той же дозе в сочетании с МТ или ММФ.

3) Переход к поддерживающей фазе лечения: ГК в низких дозах (7-10 мг/сут) в сочетании с АЗА, РТМ, МТ, ММФ – не менее 24 месяцев. (В РКИ MAINRITSAN было доказано преимущество РТМ над АЗА в контроле рецидивов ААВ: частота рецидивов в течение 28 месяцев в группе РТМ составляла 5 % по сравнению с 28% в группе АЗА).

4) При возникновении тяжелого рецидива терапия возвращается к индукционной схеме.

Плазмаферез рекомендован при развитии БПГН в дебюте или рецидиве заболевания с уровнем креатинина сыворотки крови более 500 мкмоль/л или при возникновении тяжелого легочного кровотечения.

О рефрактерном течении ААВ можно говорить при отсутствии обратного развития клинических проявлений или увеличении активности, несмотря на проводимую стандартную патогенетическую терапию в течение 6 недель. В таком случае считается обоснованной замена ЦФ на РТМ и наоборот.

К перспективным методам лечения ААВ относится применение перорального ингибитора рецептора C5a компонента комплемента – авакопана. В РКИ CLEAR использование авакопана у больных ГПА и МПА позволило в большом числе случаев достичь полной клинической ремиссии через 12 недель лечения как в сочетании с низкими дозами ГК (86%), так и без ГК (81%), что превосходило результаты контрольной группы, в которой назначали высокие дозы ГК и плацебо (70%;  $p < 0,01$ ) [17].

Далее представлены результаты собственного ретроспективного анализа выписных эпикризов 54 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Среди исследуемых диагнозов ГПА был установлен в 13 случаях (24%), МПА – в 25 (46,2%), ЭГПА – в 16 (29,6%). При этом положительный результат при исследовании профиля АНЦА у больных с ГПА был получен у 8 пациентов (61,5%), из них в 87,5% случаев определялись IgG к PR3. В группе пациентов с МПА АНЦА обнаруживались у 44% пациентов, из них 20% – к МРО, 12% - к PR3 и 12% - к МРО+PR3. У больных ЭГПА АНЦА-негативный вариант заболевания наблюдался у 9 пациентов, что составило 56,25%, у 3 пациентов профиль АНЦА не был исследован, в 4 случаях АНЦА были обнаружены, при этом в 75% - МРО-АНЦА.

У пациентов наблюдались проявления общесистемного синдрома: на общую слабость жаловался 21 пациент (38,8%); артралгии беспокоили 37 пациентов (68,5%), при этом чаще данная жалоба встречалась в группе больных с МПА – 19 (76%), на втором месте ГПА – 69%, реже всех артралгии беспокоили пациенты из группы ЭГПА - 56,25%; на повышение

температуры тела жаловались 26 (48%) больных: 9 (69,2%) – с ГПА, 7 (43,75%) – с ЭГПА, 10 – (40%) с МПА.

У 37 больных (68%) в патологический процесс были вовлечены почки 20 пациентов (80%) с МПА, 10 (76,9%) – с ГПА, 7 (43,75%) – с ЭГПА). Клинически БПН наблюдался у 20 больных (37%), гломерулонефрит с нефротическим синдромом – у 7 пациентов (13%), ГН без нефротического синдрома – у 13 (24%). В 35% случаев вовлечение в патологический процесс почек было подтверждено гистологически.

Поражение ЛОР-органов наблюдалось у 100% пациентов с диагностированным ГПА, при этом на заложенность носа и гнойно-кровянистые выделения жаловались 11 (84,6%) пациентов, клиника пансинусита наблюдалась у 7 (53,8%) обследуемых, поражение слухового анализатора было обнаружено у 6 (46%) пациентов, у 5 (38,4%) были выявлены деструктивные осложнения, в части случаев – деформация спинки носа, перфорация носовой перегородки и твёрдого нёба. При МПА и ЭГПА ЛОР-симптоматика наблюдалась значительно реже: в 12 из 25 случаев при МПА (48%), при этом наиболее частой патологией оказался ларингофарингит – 7 случаев из 12 (58,3%), и в 9 из 16 случаев – ЭГПА (56,25%). Патология лёгких была диагностирована у 100% пациентов с ЭГПА: в 75% случаев (у 12 из 16 пациентов) была диагностирована бронхиальная астма, у 50% пациентов при помощи КТ ОГК были обнаружены инфильтративные тени по типу эозинофильной пневмонии, при этом ни у одного пациента не наблюдались деструктивные изменения паренхимы лёгких, в отличие от группы пациентов с вовлечением лёгочной ткани с ГПА. У больных ГПА патология лёгких составила 76,92% (10 из 13 больных), из них у 30% обследуемых были выявлены абсцессы и очаги деструкции легочной ткани, что подтверждает данные литературы о различиях рентгенологической диагностики легочных инфильтратов при ЭГПА и ГПА. У 25% больных ЭГПА, по данным ЭхоКГ, была выявлена легочная гипертензия (ЛГ). Однако в группе пациентов с МПА ЛГ встречалась чаще (у 64% больных с МПА было обнаружено вовлечение легких, из них у 43,75% отмечено повышено давление в легочной артерии). В группе МПА из патологии легких чаще всего встречался диффузный интерстициальный процесс с исходом в пневмосклероз (у 8 пациентов – 50%).

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдалось у одной пациентки с ЭГПА – эозинофильный миокардит, эозинофильный тромбоз эндокардита, с наличием пристеночного тромба в полости левого желудочка.

По результатам опросника VDI, среднее значение степени повреждения органов во всех

группах больных ААВ составило  $8,0 \pm 0,39$ , при этом в группе ГПА этот показатель был равен  $9,15 \pm 0,83$ , МПА –  $8,0 \pm 0,68$ , ЭГПА –  $7,0 \pm 0,4$ ,  $p > 0,05$ . Также данный показатель исследовался в подгруппах с положительным («а») и отрицательным («б») результатом исследования профиля АНЦА, как в группах отдельных вариантов ААВ, так и для всех 54 больных. При этом достоверных различий между средними величинами индекса VDI не было выявлено ни для каждой из форм ААВ, ни для всех ААВ в совокупности. В группе ГПА – среднее значение VDI в подгруппе «а» составило  $9,375 \pm 1,06$ , в подгруппе «б» –  $8,28 \pm 1,06$ , U-критерий – 21,0; в группе МПА – среднее значение VDI в подгруппе «а» –  $8,72 \pm 1,23$ , в подгруппе «б» –  $7,88 \pm 1,08$ , U-критерий – 33,5; в группе ЭГПА – среднее значение VDI в подгруппе «а» –  $6,5 \pm 0,5$ , в подгруппе «б» –  $7,11 \pm 0,67$ , U-критерий – 11,5. При исследовании общей совокупности больных среднее значение VDI в подгруппе «а» составило  $8,86 \pm 0,67$ , в подгруппе «б» –  $7,72 \pm 0,53$ , U-критерий – 154,5, все  $p > 0,05$ .

Приведённые данные иллюстрируют полиморфизм и сходство клинических проявлений всех видов ААВ, что подтверждается данными литературы. При помощи опросника VDI была проанализирована степень поражения органов всех пациентов в группах ГПА, МПА и ЭГПА. Проведённый статистический анализ при помощи критерия Манна-Уитни показал отсутствие достоверных отличий тяжести течения заболевания среди пациентов с различными видами ААВ – это говорит о сходстве их течения и сравнимо серьёзном прогнозе.

## Выводы

АНЦА-ассоциированные васкулиты – сложная патология, требующая тщательной дифференциальной диагностики как между нозологиями внутри группы, так и с другими васкулитами и прочими системными заболеваниями. В связи с этим информированность врачей на всех уровнях медицинской помощи должна оставаться высокой, чтобы диагностический поиск занимал как можно меньше времени и не возникало пролонгации начала терапии. Также приведённые данные демонстрируют важность, но не категоричность роли обнаружения антинейтрофильных антител в сыворотке крови больных при диагностике данной группы васкулитов. Несмотря на данные литературы о положительной корреляционной связи между уровнем АНЦА и тяжестью течения заболевания, наш анализ не подтвердил данное утверждение. Такой результат может быть связан с недостаточным объёмом выборки, что требует дальнейших исследований в данном направлении.

*А.Э. Багрий, К.А. Ступакова, Л.И. Ткаченко, О.Е. Супрун, Е.Р. Цирковская*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА): СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

АНЦА-ассоциированные васкулиты – это группа системных заболеваний, поражающих сосуды мелко- и, реже, среднего калибра, характеризующаяся малоизученным патогенезом, полиморфизмом клинических проявлений, агрессивностью течения, а также участием в патогенезе антинейтрофильных цитоплазматических антител. Прогноз при данной нозологической группе во многом зависит от тактики лечения и своевременности диагностики.

Цель исследования: представить обзор литературы с рекомендациями по диагностике, лечению и ведению пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Продемонстрировать особенности клиники и диагностики данной нозологической группы, полиморфизм клинических проявлений и схожесть течения гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Выявить связь между тяжестью течения и профилем антинейтрофильных цитоплазматических антител.

Материалы и методы: проанализированы современные отечественные и зарубежные источники литературы. Проведен ретроспективный анализ данных на основе выписных эпикризов 54 пациентов, проходивших лечение в нефрологическом и ревматологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения за период с января 2014 по февраль 2020 года. Все пациенты были разделены на 3 группы: большие гранулематозом с полиангиитом, микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Также все пациенты были разделены на подгруппы «а» (с положительным профилем АНЦА) и «б» (с отрицательным результатом). Для всех больных с целью определения степени тяжести повреждения внутренних органов был рассчитан индекс поражения вну-

тренних органов (Vasculitis Damage Index). При оценке достоверности различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты: полученные данные демонстрируют полиморфизм клинических проявлений и схожесть течения всех васкулитов из группы АНЦА-ассоциированных, за исключением некоторых особенностей в каждом из них. Статистический анализ, проведенный при помощи критерия Манна-Уитни, показал отсутствие достоверных отличий тяжести течения заболевания среди пациентов с различными видами АНЦА-ассоциированных васкулитов и в подгруппах пациентов с положительным и отрицательным результатом исследования профиля АНЦА.

Выводы: АНЦА-ассоциированные васкулиты – сложная патология, требующая тщательной дифференциальной диагностики как между нозологиями внутри группы, так и с другими васкулитами и прочими системными заболеваниями. В связи с этим информированность врачей на всех уровнях медицинской помощи должна оставаться высокой, чтобы диагностический поиск занимал как можно меньше времени и не возникало пролонгации начала терапии. Также приведенные данные демонстрируют важность, но не категоричность роли обнаружения антинейтрофильных антител в сыворотке крови больных при диагностике данной группы васкулитов. Несмотря на данные литературы о положительной корреляционной связи между уровнем АНЦА и тяжестью течения заболевания, наш анализ не подтвердил данное утверждение. Такой результат может быть связан с недостаточным объемом выборки, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** васкулиты, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ревматология.

*A.E. Bagrii, K.A. Stupakova, L.I. Tkachenko, O.E. Suprun, E.R. Tsirkovskaya*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**VASCULITIS ASSOCIATED WITH ANTIBODIES TO NEUTROPHIL CYTOPLASM (ANCA): STATE OF THE PROBLEM AND CLINICAL AND LABORATORY COMPARISONS**

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a group of disorders characterized by inflammation and destruction of small- and medium-sized blood vessels and the presence of circulating ANCA. Clinical disease phenotypes include granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Serologic classification of AAV into proteinase 3-ANCA disease and myeloperoxidase-ANCA disease correlates with a number of disease characteristics. AAV has a predilection for the kidney, with >75% of patients having renal involvement characterized by rapidly progressive glomerulonephritis. The cause and pathogenesis of AAV are multifactorial and in-

fluenced by genetics, environmental factors, and responses of the innate and adaptive immune system. Retrospective analysis of 54 AAV patients treated in rheumatology / nephrology departments was performed, clinical / serologic profile and Vasculitis Damage Index (VDI) were compared between different AAV patterns. There was no any significant differences in VDI levels according to AAV phenotype and serologic profile in studied patients. Further research is needed to improve our understanding of pathophysiology and clinical presentation in AAV different clinical entities.

**Key words:** vasculitis, antineutrophilic cytoplasmic antibodies, rheumatology.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Казачкина Е.О., Люгай А.В. ANCA-ассоциированные васкулиты. Здоровье и образ жизни в 21 веке. 2018; 20 (9): 92-95.
2. Berti A., Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018; 32 (2): 271-294.
3. Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine Journal*. 2017; 17 (1): 60-64.
4. Первакова М.Ю., Чудинов А.Л. Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа альфа-1-антитрепсина при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (2): 164-168.
5. Alberici F., Martorana D., Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30 (1): 37-45.
6. Noone D., Hebert D., Licht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis-a role for complement. *Pediatric nephrology*. 2018; 33 (1): 1-11.
7. Абдурахманова Э.К., Трунина Т.П. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом. *Наука молодых*. 2018; 6(2): 285-297.
8. Thompson G.E., Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clinics in chest medicine*. 2019; 40 (3): 573-582.
9. Kroegel C., Foerster M., Quickert S., Slevogt H., Neumann T. Vasculitides and eosinophilic pulmonary diseases. *Internist*. 2018; 59 (9): 898-910.
10. Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В., Кокосадзе Н.В. Клинико-иммунологические варианты ANCA-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2019;
11. Imboden J.B. Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017; 43 (4): 633-639.
12. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом - 2015. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (2): 129-137.
13. Binda V., Moroni G., Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of Nephrology*. 2018; 31 (2): 197-208.
14. Бекетова Т.В. Значение национального регистра больных ANCA-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (5): 499-507.
15. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению ANCA-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология*. 2019; 13 (1): 19-25.
16. Sattui S.E., Spiera R.F. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: is there still a role for cyclophosphamide? *Rheumatic disease clinics of North America*. 2019; 45 (3): 379-398.
17. Misra D.P., Naidu GRSRNSK, Agarwal V., Sharma A. Vasculitis research: Current trends and future perspectives. *International journal of rheumatic diseases*. 2019; 22 (1): 10-20.

**REFERENCES**

1. Kazachkina E.O., Lyugai A.V. ANCA-associated vasculitis [ANCA-associated vasculitis]. *Zdorov'e i obrazzhanie v 21 veke*. 2018; 20 (9): 92-95 (in Russian).
2. Berti A., Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018; 32 (2): 271-294.
3. Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine Journal*. 2017; 17 (1): 60-64.
4. Pervakova M.Yu., Chudinov A.L. Diagnosticheskaya i klinicheskaya znachimost' opredeleniya fenotipa al'fa-1-antitrepsina pri sistemnykh vaskulitakh [Diagnostic and clinical significance of determining the alpha-1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*]. 2017; 55 (2): 164-168 (in Russian).
5. Alberici F., Martorana D., Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30 (1): 37-45.
6. Noone D., Hebert D., Licht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis-a role for complement. *Pediatric nephrology*. 2018; 33 (1): 1-11.
7. Abdurakhmanova E.K., Trunina T.P. Osobennosti klinicheskogo techeniya i trudnosti diagnostiki granulematoza s poliangiitom [Clinical features and difficulties in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis]. *Nauka molodykh*. 2018; 6(2): 285-297 (in Russian).
8. Thompson G.E., Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clinics in chest medicine*. 2019; 40 (3): 573-582.
9. Kroegel C., Foerster M., Quickert S., Slevogt H., Neumann T. Vasculitides and eosinophilic pulmonary diseases. *Internist*. 2018; 59 (9): 898-910.
10. Beketova T.V., Arsen'ev E.V., Kokosadze N.V. Kliniko-immunologicheskie varianty ANCA-associirovannogo sistemnogo vaskulita: vzglyad na fenomen giperprodukcii IgG4. Obzor literatury i sobstvennoe nablyudenie [Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the IgG4 overproduction phenomenon. Literature review and own observation]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; (in Russian).
11. Imboden J.B. Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017; 43 (4): 633-639.
12. Beketova T.V., Volkov M.Yu. Mezhdunarodnye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu eozinofil'nogo granulematoza s poliangiitom - 2015 [International recommendations for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - 2015]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (2): 129-137 (in Russian).
13. Binda V., Moroni G., Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of Nephrology*. 2018; 31 (2): 197-208.
14. Beketova T.V. Znachenie nacional'nogo registra bol'nyh ANCA-associirovannyimi sistemnymi vaskulitami kak innovacionnogo instrumenta personificirovannoy indukcionnoj i podderzhivajushhej terapii [The value of the national registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool for personalized induction and maintenance therapy]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (5): 499-507 (in Russian).
15. Beketova T.V. Mezhdunarodnye rekomendacii po lecheniyu ANCA-associirovannykh sistemnykh vaskulitov [International guidelines for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis]. *Sovremennaja revmatologiya*. 2019; 13 (1): 19-25 (in Russian).
16. Sattui S.E., Spiera R.F. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: is there still a role for cyclophosphamide? *Rheumatic disease clinics of North America*. 2019; 45 (3): 379-398.
17. Misra D.P., Naidu GRSRNSK, Agarwal V., Sharma A. Vasculitis research: Current trends and future perspectives. *International journal of rheumatic diseases*. 2019; 22 (1): 10-20.

УДК 616.71-001.5-031.21-089.84  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).612

**В.Ю. Чернецкий**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НАКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

Фиксация переломов костей конечностей различными приспособлениями и устройствами с древних времен применялась для лечения и достижения консолидации переломов, а за время развития человечества совершенствовались и способы лечения переломов, как консервативные, так и оперативные. С развитием всех видов промышленности увеличился и травматизм среди населения, что способствовало разработке и совершенствованию диагностических возможностей и оперативных методов лечения, среди которых наkostный остеосинтез до настоящего времени занимает одно из основных направлений выбора при выполнении оперативного вмешательства по поводу переломов различной локализации.

Во второй половине XIX и первой половине XX века лечение переломов было сосредоточено главным образом на достижении костного сращения и предотвращении развития инфекции. Применяемые для лечения переломов методы, среди которых в основном превалировали иммобилизация с помощью гипсовых повязок и вытяжение, скорее подавляли, чем стимулировали функцию конечности в течение периода фиксации и консолидации. По данным R. Lakatos, M. Herbenick (2018), лечение открытых и огнестрельных переломов костей конечностей в прошлом практически не поддавалось стандартным принципам лечения. Исход подобных повреждений всегда заканчивался неудовлетворительными результатами из-за сопутствующего обширного повреждения мягких тканей, трудностей в предупреждении развития сепсиса, что в конечном итоге вынуждало хирурга выполнять ампутацию [1].

### **Ранние этапы развития наkostного остеосинтеза**

Дата первого применения оперативного вмешательства посредством внутренней фиксации перелома неизвестна. E. Gurlt в 1862 году опубликовал книгу, в которой он сообщил о ряде случаев, когда были предприняты попытки вправления сломанных концов костей, а так-

же применения гвоздей, винтов и проволоки для костей. Первоначально открытая репозиция была лишь дополнительной и крайней мерой и проводилась только в тех случаях, когда длительное консервативное лечение заканчивалось неудовлетворительным результатом. В 1870 году Laurent Jean Baptiste Berenger-Feraud (1832 – 1900) опубликовал первую книгу «Traite de l'immobilization directe des fragments osseux dans les fractures», которая была посвящена исключительно лечению переломов с помощью внутренней фиксации с использованием существующих на тот период методов [2]. В данной книге автор предположил, что в скором времени начнется новая эра в лечении переломов, в которой оперативное лечение должно было стать дополнением к первичному лечению, однако эта новая эра не могла начаться до тех пор, пока отсутствовал контроль развития инфекционного процесса.

Внедрение антисептических и асептических методов способствовало влиянию на развитие инфекционного процесса, что в последующем стало пусковым моментом в продвижении внутренней фиксации переломов в практической деятельности ортопеда-травматолога. Именно антисептическая система обработки ран, которую разработал британский хирург Joseph Lister (1827 – 1912), обеспечила безопасность открытой репозиции и внутренней фиксации как основного метода при лечении переломов и позволила этим методам развиваться, в том числе и методу наkostного остеосинтеза [3].

Для внутренней фиксации переломов наkostные пластины используются уже более 100 лет. В 1886 году Carl Hansman (1853 – 1917) в Гамбурге описал свой опыт применения остеосинтеза переломов с помощью наkostной монокортикальной пластины и винтов, которые могли быть удалены после консолидации перелома без

повторного открытия раны. С. Hansman фиксировал переломы никелированными винтами и пластинами из никелированной листовой стали, при этом один конец пластины был согнут под прямым углом и выступал из раны через кожу, как и хвостовая часть винтов, которыми крепилась пластина к кости. Он использовал моющиеся наружные резиновые шины и сохранял хирургическую рану в строгих асептических условиях, что сделало возможным чрескожное удаление всех фиксаторов после наступления консолидации перелома. Об осложнениях при удалении пластины с винтами в сроки 4-8 недель после выполненного остеосинтеза не сообщалось. В 1893 году William Stewart Halsted (1852 – 1922) выполнил первую полную имплантацию пластины и винтов для фиксации перелома с использованием пластины из серебра [4-6].

В 1895 году William Arbuthnot Lane (1856 – 1943) впервые представил металлическую пластину для внутренней фиксации, удаление которой после наступления консолидации требовало повторного оперативного вмешательства путем открытого доступа к пластине, в отличие от пластины С. Hansman, а в последующем пластина W.A. Lane была уже не актуальна из-за проблем с коррозией [7].

Albin Lambotte (1866 – 1955) в 1909 году представил свой вариант пластины для фиксации переломов с закругленными и тонкими концами с обеих сторон, однако из-за недостаточной прочности данная конструкция не нашла достаточно широкого применения. В 2010 году Martin Eduard Wullschlegel в своем диссертационном исследовании указал, что А. Lambotte ввел термин «остеосинтез» и выдвинул концепцию шинирования [7, 8].

На начальных этапах применения на костно-остеосинтеза ортопедами-травматологами использовался принцип открытой репозиции и внутренней фиксации (open reduction and internal fixation – ORIF), который предполагал достаточно травматичный широкий хирургический доступ, с последующим обнажением зоны перелома на большом протяжении, что характерно как при остеосинтезе, так и при операции по удалению пластины.

Американский хирург William O'Neill Sherman (1880 – 1979) в 1912 году для фиксации переломов использовал пластину, самонарезающие и бикортикальные винты, которые изготавливались из ванадиевой стали, что способствовало сопротивлению коррозии, но не придавало надежной жесткости и стабильности металлоконструкции. W.O. Sherman, будучи хирургом сталелитейной компании (Carnegie Steel Company), имел возможность экспериментировать с

лучшими металлическими сплавами и использовать их в производстве приборов, конструкция которых была основана на инженерных принципах. Его поиск улучшенных металлических сплавов и применение инженерных принципов в конструкции имплантатов были крупным вкладом в разработку имплантатов [9].

Стремительное совершенствование метода внутреннего остеосинтеза переломов костей конечностей с использованием имплантатов металлической плотности не произошло бы без успехов в развитии металлургической промышленности. В годы Первой мировой войны появились безжелезистые (кобальт-хром-молибденовые и др.) сплавы, которые по ряду прочностных характеристик превосходили известные тогда сплавы железа и не корродировали в агрессивных средах, а для медицинских целей они стали доступны после окончания Первой мировой войны. В связи с тем, что имплантаты из таких сплавов были хрупкими, имели высокий удельный вес, могли производиться только способом литья, отличались высокой стоимостью, широкое внедрение в практическую травматологию было ограничено. Только в 1921 г. в Германии на заводах концерна «Krupp» была выплавлена первая тонна нержавеющей стали, одна из марок которой (X18H9T) со временем стала основным конструкционным материалом для изготовления имплантатов. Впоследствии изделия из нержавеющей стали по прочностным характеристикам и ценовой политике значительно обогнали кобальт-хром-молибденовый сплав виталлиум, который был запатентован в 1929 г. в США. Впервые металлический титан был получен в лабораторных условиях в 1940 г. в Люксембурге, а уже в США в 1947 г. произошла первая плавка титана, что в последующем стало перспективным направлением развития металлических изделий медицинского назначения. Приблизительно в это же время промышленное производство титана было организовано и на территории СССР. Технически чистый титан и его сплавы вначале были очень дорогостоящими, но вскоре ситуация изменилась коренным образом и титановые сплавы стали рентабельными даже в производстве некоторых узлов ракет, самолетов и корпусов атомных подводных лодок. Таким образом, титановые сплавы стали активно использоваться в производстве имплантатов для применения в ортопедо-травматологической практике, и акцент делался на конструктивные особенности и дизайн имплантатов.

Следующее важное развитие дизайна на костной пластине было начато в 1948 году G.W.N. Eggers (1896 – 1963) и предполагало наличие двух

длинных пазов, которые позволяли головкам винтов скользить и тем самым компенсировать резорбцию концов фрагментов. Широкое применение этой пластины было ограничено из-за структурной слабости и, как следствие, нестабильной фиксации [7].

#### **Развитие компрессионных пластин**

В 1949 году Robert Danis (1880 – 1962) осознал, что при остеосинтезе необходима компрессия между фрагментами, которой он достиг посредством разработки пластины под названием «соартеуг». Данная пластина уменьшала подвижность отломков и увеличивала стабильность фиксации за счет создания компрессии между отломками кости путем затягивания специального винта, расположенного на одном из концов пластины. Это способствовало появлению способа лечения, который R. Danis назвал «soudure autogene» (autogenous welding – аутогенная сварка) – процесс, теперь известный как первичная консолидация [7, 10]. В своей знаменитой книге «Théorie et pratique de l'ostéosynthèse», опубликованной в 1949 году, R. Danis заявил, что при действительно жесткой асептической внутренней фиксации костная мозоль выражена настолько незначительно, что ее даже не видно, и процесс, по-видимому, происходит без участия окружающих тканей, а надкостница не играет важной роли. Пластина R. Danis была первой пластиной, предназначенной для внутренней фиксации диафизарных переломов, в которой сочетались принципы компрессии и жесткой фиксации. Чтобы использовать эту пластину, он также разработал систему кортикальных и губчатых винтов. Концепция R. Danis повлияла на все последующие конструктивные особенности накостных пластин [11].

В 1951 году Charles Scott Venable улучшил дизайн накостного фиксатора R. Danis, представленного в виде ударной накостной пластины для достижения сопоставления перелома. После того как ее незамкнутый конец закреплен на одном фрагменте, ударный элемент действует через силу ударного винта, расположенного под углом против перпендикулярного винта в проксимальном фрагменте, который затем продвигается вперед, будучи прижатым к дистальному фрагменту, тем самым осуществляя сопоставление перелома [12].

В 1956 году George W. Bagby начал заниматься разработкой системы компрессионной пластины, основанной на овальной форме отверстия в накостном фиксаторе. G.W. Bagby, J.M. Janes (1957, 1958) описали накостную пластину, в которой, исходя из геометрии овального отверстия и формы головки винта, обеспечивается межфрагментарная компрессия при затягива-

нии винтов. Работа G.W. Bagby, J.M. Janes привела к появлению первой «самокомпрессионной» костной пластины новой технологии, которая не требовала дополнительного анкера или дополнительного устройства для создания компрессии, поскольку расположение винта и пластины стало «самокомпрессирующим» [13].

Значимому развитию накостного остеосинтеза способствовало создание в 1958 году швейцарскими хирургами-ортопедами, среди которых наиболее выдающимися были M. Allgöwer, M.E. Müller, H. Willenegger, E. Schneider, рабочей группы по вопросам остеосинтеза (группа АО – Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen). Немного позже в англоязычных странах данную группу называли Ассоциацией по исследованию внутренней фиксации (Association for the Study of Internal Fixation – ASIF), а в настоящее время применительно к ней в научных работах упоминается акроним АО/ASIF.

В 1963 году M. Allgöwer в Давосе основал Лабораторию Экспериментальной Хирургии (Forschungsinstitut), где совместно с коллегами занимался разработкой и внедрением в практику хирургических инструментов и имплантатов, используемых при лечении переломов, а параллельно основателями АО/ASIF были сформулированы основополагающие принципы внутренней фиксации:

- анатомическая репозиция костных отломков, в особенности при внутрисуставных переломах;
- стабильная внутренняя фиксация, с учетом местных биомеханических требований;
- сохранение кровоснабжения костных отломков и мягких тканей с помощью атравматичных хирургических приемов и техники;
- активная безболезненная мобилизация мышц и суставов, смежных с переломом в раннем послеоперационном периоде для предупреждения развития состояния «болезни перелома» [14].

В 1965 году M.E. Müller с коллегами предложили использование специального устройства для создания межфрагментарной компрессии путем затягивания натяжителя, который был временно прикреплен к кости и пластине. Съемное стягивающее устройство было разработано для достижения адекватного сжатия. Его применение также рекомендуется при переломах тела бедренной или плечевой кости, при остеотомиях или когда диастаз в зоне повреждения, подлежащий устранению, превышает 1-2 мм.

После фиксации пластины к одному основному фрагменту выполняется коррекция перелома, которая удерживается в достигнутом положении с помощью репозиционного инстру-

мента. Затем шарнирное стягивающее устройство соединяется с пластиной и крепится монокортикальным винтом в противоположном основном фрагменте, а в остеопоротической кости рекомендуется бикортикальная фиксация. Для достижения необходимой степени натяжения используется гаечный ключ.

Пластина, которая предусматривала использование этой технологии, была более громоздкая и тяжелая, чем разработанные G.W.N. Eggers и R. Danis, в связи с этим вскоре от нее отказались. M.E. Müller с коллегами подготовили почву для применения более жестких пластин, которые привели к режиму консолидации, характеризующемуся отсутствием периостальной мозоли. Появление на этапе лечения перелома любой периостальной мозоли интерпретировалось как признак нестабильности. Использование шарнирного стягивающего устройства в конечном итоге было прекращено в пользу овальных отверстий с дизайном, похожим на пластину G.W. Bagby и J.M. Janes, что получило название динамической компрессирующей пластины (dynamic compression plate – DCP) [15, 16].

По данным исследователей АО/ASIF, при разработке наkostной пластины DCP изобретение G.W. Bagby и J.M. Janes не использовалось в качестве прототипа. Тем не менее, R. Schenk и H. Willenegger, исследователи из швейцарской группы АО/ASIF, в 1967 г. в своих работах указали технику сжатия, предложенную G.W. Bagby и J.M. Janes, как источник информации. Несмотря на то, что данная пластина была названа динамической компрессирующей (DCP), статическую компрессию при ее использовании можно получить только один раз [10]. К преимуществам пластины DCP относится низкая частота замедленной консолидации и несращения, стабильная внутренняя фиксация без необходимости дополнительной внешней иммобилизации, что в свою очередь позволяет начать раннюю мобилизацию смежных суставов. Несмотря на очевидные преимущества, разработчики пластины DCP продолжали искать пути для улучшения металлоконструкции. Вероятно, это было связано с ее определенными недостатками, включающими замедленную консолидацию, истончение кортикального слоя кости под пластиной, а также сохраняющийся и выявляемый микроскопически диастаз в области перелома, что после удаления пластины являлось точкой аккумуляции напряжения и причиной возникновения повторных переломов.

В свете опасности рефрактуры после удаления пластины M.E. Müller с коллегами предложили удалять металлоконструкции не раньше, чем через 15-18 месяцев после остеосинте-

за. Однако исследования S.B. Kessler с коллегами (1992) показали, что повторные переломы могут произойти даже при удалении пластины спустя 20 месяцев после выполненного остеосинтеза [17].

Полученный клинический опыт жесткой фиксации и абсолютной стабильности при использовании пластины DCP, изготовленной из стали, а также имеющиеся недостатки K. Tayton с коллегами (1982) использовали при создании имплантата для остеосинтеза большеберцовой кости из альтернативного материала, упругость и сопротивление усталости которого выше, чем у стали, а прочность аналогична таковой. В результате была разработана полужесткая пластина (carbon-fibre-reinforced plastic plate – CFPR), изготовленная из эпоксидной смолы, армированной углеродным волокном [18]. Пластина CFPR многослойная, усиливающаяся углеродными волокнами, проходящими в разных направлениях внутри каждого слоя пластины. Внешний вид пластины представлял аналогию пластины DCP с восемью отверстиями группы АО, а ее фиксация к кости выполнялась с помощью винтов из нержавеющей стали. Результаты применения данной конструкции были получены только в ходе предварительных испытаний, и дальнейшего распространения данные имплантаты не получили, а риск развития рефрактуры все равно оставался.

В качестве возможных причин рефрактур после удаления пластин были выдвинуты две теории. Согласно первой осложнение возникало вследствие недостаточной жесткости конструкции, поэтому было предложено использование двух пластин, что также не решило проблемы рефрактур. Вторая теория, которую сформулировал S.M. Perren с коллегами (1988), предполагала, что рефрактуры и истончение костной ткани происходят в результате некроза кортикального слоя из-за избыточного контакта пластины с костью, что нарушает кортикальный кровоток. Группа швейцарских ученых, основываясь на этих теориях, разработала пластину нового дизайна, получившую название динамической компрессирующей пластины с ограниченным контактом (limited contact – dynamic compression plate – LC-DCP). Она предполагала снижение площади контакта с костью, тем самым уменьшалось истончение кортикального слоя и влияние пластины на кортикальную перфузию [19]. S.M. Perren с коллегами (1990) в своей работе акцентировали внимание на том, что применение LC-DCP снижает приблизительно на 50% площадь контакта пластины с костью [20]. В ходе проведения дополнительных исследований J.R. Field с коллегами (1997) оцени-

ли площадь контакта наkostной пластины с костью при сравнении LC-DCP и DCP, в результате чего достоверных различий в площади контакта данных имплантатов не обнаружили [21]. Тем не менее остеосинтез с использованием наkostных пластин и достижением межфрагментарной компрессии оставался наиболее применяемой методикой лечения переломов различной локализации. Строгое соблюдение правил межфрагментарной компрессии и анатомической репозиции при наkostном остеосинтезе соблюдалось до того момента, пока не сформировалась концепция биологического остеосинтеза как одного из этапов совершенствования внутренней фиксации с использованием наkostных пластин.

E.V.F. Naasnoot и его коллеги (1995) отметили, что своевременным признаком быстрой и позитивной реакции организма в процессе консолидации является появление костной мозоли, тем самым опровергая более ранние заявления исследователей о необходимости жесткой внутренней фиксации с межфрагментарной компрессией [22]. Такие исследователи, как A.E. Goodship, J. Kenwright (1985), A. Foux et al. (1997), H.K. Uthhoff et al. (2006), также упоминали в своих работах об отсутствии необходимости в абсолютной стабильности и жесткой фиксации в области перелома [10, 23, 24].

#### **Биодеградируемые материалы в наkostном остеосинтезе**

Так, H.K. Uthhoff с коллегами (2006) в своей обзорной статье указал, что единственным возможным решением для улучшения консолидации перелома под пластинами является конструкция, которая обеспечивает микродвижение через место перелома. Микродвижение должно быть ограничено осевым направлением, то есть конструкция должна быть спроектирована таким образом, чтобы она выдерживала сдвигающие, изгибающие и крутящие усилия. В своих более ранних исследованиях H.K. Uthhoff в сотрудничестве с A. Foux разработал аксиально-гибкую пластину (axially flexible plate – AFP), которая позволяла увеличивать микродвижение в осевом направлении только при поддержании адекватной жесткости на сдвиг, изгиб и ротацию [24]. Вставка эластичных прокладок из полиметилметакрилата между хвостовиком винта и стенкой овальных винтовых отверстий в пластине при осевой нагрузке сжималась, а после возвращалась в исходное состояние, что создавало в зоне перелома истинную динамическую компрессию. Исследование, проведенное A. Foux с коллегами (1997) на биологических моделях, показало, что процесс консолидации перелома осуществлялся в более ранние сроки в

сравнении с применением традиционных металлоконструкций для остеосинтеза.

Основываясь на принципах конструкции наkostной пластины AFP, D. Backman с коллегами (2004) разработали новую сжимаемую в осевом направлении наkostную пластину (axially compressible plate – ACP) для остеосинтеза переломов [25]. В качестве биодеградируемого материала для изготовления эластичных прокладок, которые устанавливались в проекции локализации винтов, использовалась полимолочная кислота. Исследования, проведенные P. Poitras с коллегами (2004), показали, что в организме прокладки из полимолочной кислоты разрушаются слишком быстро, в результате чего возникает нестабильность металлоконструкции с последующим нарушением процесса консолидации, что ограничило возможность ее широкого применения в практической травматологии [26]. В своем исследовании Y. Fan с коллегами (2008) использовали во время операции вставку из полимолочной кислоты в виде прокладки между пластиной и костью с фиксацией винтами к костной ткани. Результаты рентгенологического и гистологического исследований подтвердили благоприятное воздействие на консолидацию перелома такой прокладки за счет уменьшения нарушения кровоснабжения кортикальной кости по сравнению с традиционной пластиной, причем защита от напряжений уменьшается постепенно с разложением описанной «мягкой» прокладки [27]. G.S. Perrone с коллегами (2014) в своей работе предложили в качестве внутренних фиксаторов использовать самонарезающие винты и пластины, изготовленные на основе шелка, который был выбран благодаря его прочным механическим характеристикам, биосовместимости, сохранению структурной стабильности при высоких температурах и при экстремальных значениях pH, а также возможности автоклавирувания для стерилизации [28, 29].

#### **Концепция биологического остеосинтеза**

Научно-исследовательская деятельность таких ученых, как S.M. Perren, J.S. Buchanan, S. Terpic, S.J. Bresina, способствовала развитию концепции биологического остеосинтеза и в 1995 году привела к разработке фиксатора с точечным контактом (point-contact fixator – PC-Fix) для костей предплечья, который не предполагал межфрагментарной компрессии и бикортикальной фиксации [30-32]. Фиксатор PC-Fix – это узкий имплантат в виде пластины с наличием круглых отверстий, нижняя поверхность которого состоит из продольных и поперечных арок, где расположены небольшие точки для контакта с костью, что уменьшает площадь контакта и слу-

жит для защиты неповрежденного кровоснабжения [33, 34].

С развитием метода накостного остеосинтеза все более очевидной становилась необходимость совершенствования используемых винтов в пластинах в контексте их блокирования. Так, P. Kolodziej с коллегами (1998) предложили свой вариант блокирования кортикального винта в накостной пластине DCP в виде системы блокирования гайкой «schuhli», которая способствовала сохранению кровоснабжения надкостницы и уменьшению развития остеонекроза, однако широкого распространения данное устройство не получило [35].

В системе PC-Fix были разработаны два поколения монокортикальных винтов, а внедрение винтов второго поколения позволило гарантировать не только их угловую, но и осевую стабильность за счет блокируемой головки винта (locking head screw – LHS), которая жестко фиксируется в отверстии пластины с помощью тонкой резьбы на шляпке [36]. S.M. Perren и J.S. Buchanan (1995) рекомендовали удалять пластину PC-Fix только через 1,5-2 года после выполненного остеосинтеза, т.к. более раннее удаление повышало риск развития рефрактуры. R. Hertel с коллегами (2001) сообщили о том, что в 76 случаях из 83 наступила консолидация переломов костей предплечья, а удаление металлоконструкции выполнялось в среднем в срок 10,3 месяца, при этом в срок 6 и 7 месяцев были отмечены 2 рефрактуры, что подтверждало данные S.M. Perren о рекомендуемых сроках удаления пластины и винтов [37, 38].

F. Leung и S.P. Chow (2003) опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования, посвященного сравнению клинических результатов между пластиной LC-DCP и пластиной PC-Fix при лечении 92 пациентов со 125 переломами костей предплечья. Авторы сделали вывод о равной степени эффективности при использовании обоих имплантатов, несмотря на различия в концепции фиксации перелома [39]. Таким образом, монокортикальная фиксация винтов в пластине, уменьшенная контактная площадь пластины с костью и отсутствие межфрагментарной компрессии не способствовали значительному улучшению результатов лечения, а также не разрешили вопросы относительно замедленной консолидации. По данным H.K. Uthoff (2006), не было опубликовано ни одного клинического исследования, подтверждающего превосходство пластин LC-DCP и PC-Fix, также отсутствуют какие-либо рекомендации по использованию пластин для внутренней фиксации диафизарных переломов костей предплечья.

### **Минимально-инвазивный остеосинтез**

Продолжение развития идеи биологического остеосинтеза способствовало осознанию необходимости минимального обнажения области перелома при выполнении остеосинтеза и максимального сохранения окружающих мягких тканей. Такой подход обеспечивал оптимальные условия для протекания процессов консолидации, при этом пластина вообще не должна касаться кости, что особенно важно при так называемом минимально-инвазивном остеосинтезе пластиной (minimally invasive plate osteosynthesis – MIPO) [40, 41].

В результате разработки имплантатов и хирургической техники появилась система с использованием накостной пластины менее инвазивной системы стабилизации (less invasive stabilization system – LISS), что позволяло реализовать на практике минимально-инвазивную фиксацию переломов [42, 43]. Применение системы LISS предусматривает использование специального направляющего устройства, которое позволяет проводить винты из проколов кожи, при этом используются самосверлящие и самонарезающие винты LHS [44-46]. Проведение винтов в данной пластине возможно только в заданном направлении, в то время как стандартные накостные пластины предоставляют возможность менять направление винта в зависимости от типа перелома и клинической ситуации. Высокие требования, предъявляемые данной системой к техническому обеспечению, стали причиной дальнейшего совершенствования накостного остеосинтеза.

### **Развитие блокируемых пластин**

На основе опыта, полученного в результате применения накостных пластин PC-Fix и LISS, была разработана блокируемая компрессирующая пластина (locking compression plate – LCP), а для клинического применения она была выпущена в марте 2000 года [47-50]. Комбинированное отверстие в LCP спроектировано таким образом, чтобы в нем можно было установить обычный винт или винт LHS, что обеспечивает максимальное количество комбинаций и опций. В результате LCP можно применять в качестве стандартной компрессионной пластины с использованием обычных отверстий, в качестве внутреннего фиксатора с помощью резьбовых отверстий или в виде комбинированной (гибридной) пластины, которая включает оба типа отверстий [51, 52]. LCP объединяет два метода фиксации и принципа стабильности в одном имплантате. Использование LCP в традиционной технике (принцип абсолютной стабильности компрессионного метода) аналогично методике с использованием стандартной пласти-

ны и винтов. При использовании в виде мостовидной пластины LCP будет применяться в качестве внутреннего фиксатора (принцип относительной стабильности) с винтами с блокируемой головкой.

Пластины LCP с резьбовыми отверстиями для блокируемых винтов, которые просверливаются в имплантате под углом, заранее определенным производителем – это одноосные моноаксиальные блокируемые пластины первого поколения. Однако заданная траектория проведения блокируемого винта, заранее преопределенная производителем, подходит не во всех клинических ситуациях, в особенности когда речь идет об остеосинтезе околосуставных переломов. По данным R.E. Buckley и коллег, в 2013 году были предложены блокируемые пластины второго поколения – полиаксиальные блокируемые пластины (variable-axis locking compression plate – VA-LCP), что послужило дальнейшему развитию накостных имплантатов [53, 54]. Одного механизма фиксации блокируемого винта под нужным углом наклона оказалось недостаточно, в связи с чем исследователи совершенствовали VA-LCP в контексте механизма многоосной фиксации блокируемого винта. По данным B. Schoch и коллег (2018), полиаксиальная фиксация достигается с помощью 5 описанных механизмов: стопорного колпачка, точечной нагрузки резьбы, врезания, расширительной втулки и расширения головки винта, из которых наиболее часто используются первые четыре механизма. Количество научных публикаций, сравнивающих технологии полиаксиальной блокировки, ограничено, что, вероятно, обусловлено постепенным внедрением данной технологии в практическое здравоохранение. В современной литературе по биомеханике высказываются опасения, что эти механизмы блокировки обладают различными функциональными характеристиками [55-57]. Основываясь на результатах немногих существующих исследований, можно сделать вывод, что механизм блокировки с помощью стопорного колпачка обеспечивает более высокую биомеханическую прочность по сравнению с другими механизмами многоосной фиксации. Для более полной оценки механизмов блокировки с переменным углом наклона необходимы дополнительные исследования, что будет способствовать дальнейшему совершенствованию накостного остеосинтеза [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных в контексте развития накостного остеосинтеза позволяет сделать вывод, что данный метод активно применяется в практическом здравоохранении и с каждым годом продолжает совершенствоваться, что отражается как на внешнем виде имплантатов, так и на способах фиксации винтов в пластинах. Изначальный принцип открытой репозиции и внутренней фиксации ORIF, который предполагал достаточно травматичный широкий хирургический доступ, с течением времени и совершенствованием имплантатов и хирургической техники постепенно трансформировался в принцип применения минимально-инвазивного остеосинтеза MIPO. Применение такого подхода позволяет выполнять оперативное пособие с минимальным повреждением мягких тканей из малых доступов, тем самым сохраняя кровоснабжение в зоне повреждения, что благоприятно отражается на процессах консолидации.

Также перспективным направлением является развитие накостных имплантатов из биодеградируемых материалов. В настоящее время абсорбируемые устройства для внутренней фиксации трансформировались в надежную и экономичную альтернативу металлическим фиксаторам. В прошлом биоразлагаемая фиксация включала трудоемкий процесс имплантации и вызывала остеолит и воспалительные реакции. Применение современных материалов демонстрирует повышенную прочность, более плавную резорбцию и более низкую скорость реакции. Появление нового поколения накостных фиксаторов, производимых из шелка, может устранить существующие ограничения и обеспечить более широкий спектр применения для фиксации переломов.

Таким образом, знание исторических аспектов внутреннего остеосинтеза с использованием накостных пластин и развития данного направления может способствовать последующему совершенствованию накостного остеосинтеза с применением новых технологий и пониманию необходимости перспективы развития данного вида остеосинтеза.

**В.Ю. Чернецкий**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НАКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА:  
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

В статье представлена информация о совершенствовании внутреннего остеосинтеза с использованием наkostных пластин. На основании изучения исторических аспектов систематизированы данные становления и развития метода наkostного остеосинтеза. Описаны эволюционные этапы становления современных взглядов на использование наkostных имплантатов от принципа открытой репозиции и внутренней фиксации до формирования концепции биологического остеосинтеза и применения минимально-инвазивного остеосинтеза. Проанализированы результаты научных исследований зарубежных авторов в контексте сравнения различных наkostных пластин, что указывает на предпочтительное применение блокируемых компрессирующих

пластин на современном этапе. Определены перспективные направления развития метода наkostного остеосинтеза, совершенствования наkostных пластин и методик их имплантации, среди которых отмечены наkostные имплантаты из биodeградируемых материалов, что стало надежной и экономичной альтернативой металлическим фиксаторам. Знание исторических аспектов внутреннего остеосинтеза с использованием наkostных пластин и развития данного направления может способствовать последующему совершенствованию наkostного остеосинтеза с применением новых технологий.

**Ключевые слова:** остеосинтез, наkostная пластина, исторические аспекты развития.

**V.Y. Chernetskii**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**IMPROVEMENT OF PLATE OSTEOSYNTHESIS:  
HISTORICAL ASPECTS AND PROSPECTS FOR DEVELOPMENT**

The article presents information about the improvement of internal osteosynthesis using bone plates. Based on the study of historical aspects, data on the formation and development of the method of plate osteosynthesis are systematized. The article describes the evolutionary stages of the formation of modern views on the use of bone implants from the principle of open reduction and internal fixation to the formation of the concept of biological osteosynthesis and the use of minimally invasive osteosynthesis. The results of scientific research by foreign authors are analyzed in the context of comparing various bone plates, which indicates the preferable use of locking compression plates at the present stage. The

promising directions of the development of the method of plate osteosynthesis, the improvement of the bone plates and methods of their implantation, among which the bone implants made of biodegradable materials are noted, which has become a reliable and economical alternative to metal fixators. Knowledge of the historical aspects of internal osteosynthesis using bone plates and the development of this direction can contribute to the subsequent improvement of plate osteosynthesis using new technologies.

**Key words:** osteosynthesis, bone plate, historical aspects of development

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lakatos R., Herbenick M. General Principles of Internal Fixation. Medscape. 2018. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1269987-overview#showall> (дата обращения: 14.09.2020).
2. J. Schatzker. Osteosynthesis in trauma International Orthopaedics (SICOT). 1996; 20 (4): 244-252. doi:10.1007/s002640050073
3. Bartoniček J. Early history of operative treatment of fractures. Arch Orthop Trauma Surg. 2010; 130: 1385-1396. doi:10.1007/s00402-010-1082-7
4. Greenhagen R.M., Johnson A.R., Joseph A. Internal fixation: a historical review. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2011; 28 (4): 607-618. doi:10.1016/j.cpm.2011.06.006
5. Russell TA. An historical perspective of the development of plate and screw fixation and minimally invasive fracture surgery with a unified biological approach. Techniques in Orthopaedics. 2007; 22:186-90.
6. Lathan S.R. Dr. Halsted at Hopkins and at High Hampton.

**REFERENCES**

1. Lakatos R., Herbenick M. General Principles of Internal Fixation. Medscape. 2018. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1269987-overview#showall> (accessed: 14.09.2020).
2. J. Schatzker. Osteosynthesis in trauma International Orthopaedics (SICOT). 1996; 20 (4): 244-252. doi:10.1007/s002640050073
3. Bartoniček J. Early history of operative treatment of fractures. Arch Orthop Trauma Surg. 2010; 130: 1385-1396. doi:10.1007/s00402-010-1082-7
4. Greenhagen R.M., Johnson A.R., Joseph A. Internal fixation: a historical review. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2011; 28 (4): 607-618. doi:10.1016/j.cpm.2011.06.006
5. Russell TA. An historical perspective of the development of plate and screw fixation and minimally invasive fracture surgery with a unified biological approach. Techniques in Orthopaedics. 2007; 22:186-90.
6. Lathan S.R. Dr. Halsted at Hopkins and at High Hampton.

- Proc (Bayl Univ MedCent). 2010; 23: 33-7. doi:10.1080/08998280.2010.11928580
7. Mehmood S., Ansari U., Najabat Ali. M., & Fatima Rana N. Internal fixation: An evolutionary appraisal of methods used for long bone fractures. *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 2014; 5 (3): 142-149. doi:10.7439/ijbar.v5i3.627
  8. Wullsclegler M.E. Effects of surgical approach on bone vascularization, soft tissue healing: comparison of less invasive to open approach [dissertation]. Brisbane, Australia: Queensland University of Technology; 2010.
  9. Hernigou P., Pariat J. History of internal fixation (part 1): early developments with wires and plates before World War II. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2017; 41 (6): 1273-1283. doi:10.1007/s00264-016-3347-4
  10. Uhthoff H.K., Poitras P., Backman D.S. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *Journal of Orthopaedic Science*. 2006; 11 (2): 118-126. doi:10.1007/s00776-005-0984-7
  11. Hernigou P., Pariat J. History of internal fixation with plates (part 2): new developments after World War II; compressing plates and locked plates. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2017; 41 (7): 1489-1500. doi:10.1007/s00264-016-3379-9
  12. Venable C.S. An impacting bone plate to attain closed coaptation. *Ann Surg*. 1951; 133: 808-812. doi:10.1097/0000658-195106000-00007
  13. Bagby G.W., Janes J.M. The effect of compression on the rate of fracture healing using a special plate. *The American Journal of Surgery*. 1958; 95 (5): 761-771. doi:10.1016/0002-9610(58)90625-1
  14. Мюллер М.Е., Альговер М., Шнейдер Р., Виллингер Х. Руководство по внутреннему остеосинтезу. М.: Springer-Verlag, Ad Marginem. 1996. 750.
  15. Perren S.M., Russenberger M., Steinemann S., Müller M.E., Allgöwer M. A dynamic compression plate. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1969; 40 (125): 31-41.
  16. Allgöwer M., Perren S., Matter P. A new plate for internal fixation – the dynamic compression plate (DCP). *Injury*. 1970; 2 (1): 40-47. doi:10.1016/s0020-1383(70)80111-5
  17. Kessler S.B., Deiler S., Schiff-Deiler M., Uhthoff H.K., Schweiberer L. Refractures: a consequence of impaired local bone viability. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992; 111 (2): 96-101. doi:10.1007/BF00443475
  18. Tayton K., Johnson-Nurse C., McKibbin B., Bradley J., Hastings G. The use of semi-rigid carbon-fibre-reinforced plastic plates for fixation of human fractures. Results of preliminary trials. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1982; 64-B (1): 105-111.
  19. Perren S.M., Cordey J., Rahn B.A., Gautier E., Schneider E. Early temporary porosis of bone induced by internal fixation implants. A reaction to necrosis, not to stress protection? *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 232: 139-151.
  20. Perren S.M., Mane K., Pohler O., Predieri M., Steinemann S., Gautier E. The limited contact dynamic compression plate (LC-DCP). *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1990; 109: 304-310. doi:10.1007/BF00636166
  21. Field J.R., Hearn T.C., Caldwell C.B. Bone plate fixation: an evaluation of interface contact area and force of the dynamic compression plate (DCP) and the limited contact-dynamic compression plate (LC-DCP) applied to cadaveric bone. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 1997; 11 (5): 368-373. doi:10.1097/00005131-199707000-00013
  22. Haasnoot E.V.F., Münch T.W.H., Matter P., Perren S.M. Radiological sequences of healing in internal plates and splints of different contact surface to bone (DCP, LC-DCP and PC-Fix). *Injury*. 1995; 26 (2): S-B28-B36. doi:10.1016/0020-1383(95)96896-C
  23. Goodship A.E., Kenwright J. The Influence of Induced Micromotion upon the Healing of Experimental Tibial Fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1985; 67 (4): 650-655.
  24. Foux A., Yeadon A.J., Uhthoff H.K. Improved fracture healing with less rigid plates: a biomechanical study in dogs. *Clin Orthop*. 1997; 339: 232-245. doi:10.1097/00003086-199706000-00032
  - Proc (Bayl Univ MedCent). 2010; 23: 33-7. doi:10.1080/08998280.2010.11928580
  7. Mehmood S., Ansari U., Najabat Ali. M., & Fatima Rana N. Internal fixation: An evolutionary appraisal of methods used for long bone fractures. *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 2014; 5 (3): 142-149. doi:10.7439/ijbar.v5i3.627
  8. Wullsclegler M.E. Effects of surgical approach on bone vascularization, soft tissue healing: comparison of less invasive to open approach [dissertation]. Brisbane, Australia: Queensland University of Technology; 2010.
  9. Hernigou P., Pariat J. History of internal fixation (part 1): early developments with wires and plates before World War II. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2017; 41 (6): 1273-1283. doi:10.1007/s00264-016-3347-4
  10. Uhthoff H.K., Poitras P., Backman D.S. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *Journal of Orthopaedic Science*. 2006; 11 (2): 118-126. doi:10.1007/s00776-005-0984-7
  11. Hernigou P., Pariat J. History of internal fixation with plates (part 2): new developments after World War II; compressing plates and locked plates. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2017; 41 (7): 1489-1500. doi:10.1007/s00264-016-3379-9
  12. Venable C.S. An impacting bone plate to attain closed coaptation. *Ann Surg*. 1951; 133: 808-812. doi:10.1097/0000658-195106000-00007
  13. Bagby G.W., Janes J.M. The effect of compression on the rate of fracture healing using a special plate. *The American Journal of Surgery*. 1958; 95 (5): 761-771. doi:10.1016/0002-9610(58)90625-1
  14. Myuller M.E., All'gover M., Shneider R., Villinger Kh. Руководство по внутреннему остеосинтезу. Moscow: Springer-Verlag, Ad Marginem. 1996. 750. (in Russian).
  15. Perren S.M., Russenberger M., Steinemann S., Müller M.E., Allgöwer M. A dynamic compression plate. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1969; 40 (125): 31-41.
  16. Allgöwer M., Perren S., Matter P. A new plate for internal fixation – the dynamic compression plate (DCP). *Injury*. 1970; 2 (1): 40-47. doi:10.1016/s0020-1383(70)80111-5
  17. Kessler S.B., Deiler S., Schiff-Deiler M., Uhthoff H.K., Schweiberer L. Refractures: a consequence of impaired local bone viability. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992; 111 (2): 96-101. doi:10.1007/BF00443475
  18. Tayton K., Johnson-Nurse C., McKibbin B., Bradley J., Hastings G. The use of semi-rigid carbon-fibre-reinforced plastic plates for fixation of human fractures. Results of preliminary trials. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1982; 64-B (1): 105-111.
  19. Perren S.M., Cordey J., Rahn B.A., Gautier E., Schneider E. Early temporary porosis of bone induced by internal fixation implants. A reaction to necrosis, not to stress protection? *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 232: 139-151.
  20. Perren S.M., Mane K., Pohler O., Predieri M., Steinemann S., Gautier E. The limited contact dynamic compression plate (LC-DCP). *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1990; 109: 304-310. doi:10.1007/BF00636166
  21. Field J.R., Hearn T.C., Caldwell C.B. Bone plate fixation: an evaluation of interface contact area and force of the dynamic compression plate (DCP) and the limited contact-dynamic compression plate (LC-DCP) applied to cadaveric bone. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 1997; 11 (5): 368-373. doi:10.1097/00005131-199707000-00013
  22. Haasnoot E.V.F., Münch T.W.H., Matter P., Perren S.M. Radiological sequences of healing in internal plates and splints of different contact surface to bone (DCP, LC-DCP and PC-Fix). *Injury*. 1995; 26 (2): S-B28-B36. doi:10.1016/0020-1383(95)96896-C
  23. Goodship A.E., Kenwright J. The Influence of Induced Micromotion upon the Healing of Experimental Tibial Fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1985; 67 (4): 650-655.
  24. Foux A., Yeadon A.J., Uhthoff H.K. Improved fracture healing with less rigid plates: a biomechanical study in dogs. *Clin Orthop*. 1997; 339: 232-245. doi:10.1097/00003086-199706000-00032

25. Backman D., Uthhoff H., Poitras P., Schwamberger A. Mechanical performance of a fracture plate incorporating bioresorbable inserts. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2004; 86-B (III): 300.
26. Poitras P., Backman D., Uthhoff H.K., Schwamberger A. Creep properties of a bioresorbable polymer for an axially compressible fracture plate. Presented at the 5-th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of Canada, USA, Japan and Europe. Banff, AB. October 2004.
27. Fan Y., Xiu K., Duan H., Zhang M. Biomechanical and histological evaluation of the application of biodegradable poly-L-lactic cushion to the plate internal fixation for bone fracture healing. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2008; 23 (1): S7-S16. doi:10.1016/j.clinbiomech.2008.01.005
28. Perrone G.S., Leisk G.G., Lo T.J., Moreau J.E., Haas D.S., Papenburg B.J., Golden E.B., Partlow B.P., Fox S.E., Ibrahim A.M.S., Lin S.J., Kaplan D.L. The use of silk-based devices for fracture fixation. *Nat Commun*. 2014; 5 (3385): 1-9. doi:10.1038/ncomms4385
29. Ibrahim A.M., Koolen P.G., Kim K., Perrone G.S., Kaplan D.L., Lin S.J. Absorbable biologically based internal fixation. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015; 32 (1): 61-72. doi:10.1016/j.cpm.2014.09.009
30. Perren S.M., Buchanan J.S. Basic concepts relevant to the design and development of the point Contact Fixator (PC-Fix). *Injury*. 1995; 26 (2): S-B1-B4. doi:10.1016/0020-1383(95)96891-7
31. Tepic S., Perren S.M. The biomechanics of the PC-Fix internal fixator. *Injury*. 1995; 26 (2): S-B5-B10. doi:10.1016/0020-1383(95)96892-8
32. Bresina S.J., Tepic S. Finite element analysis (FEA) for the Point contact fixator screw drive, plate design, overcuts/Injury. 1995; 26 (2): S-B20-B23. doi:10.1016/0020-1383(95)96894-A
33. Hofer H.P., Wildburger R., Szyszkowitz R. Observations concerning different patterns of bone healing using the Point Contact Fixator (PC-Fix) as a new technique for fracture fixation. *Injury*. 2001; 32 (2): S-B15-B25. doi:10.1016/s0020-1383(01)00122-x
34. Haas N., Hauke C., Schütz M., Käb M., Perren S.M. Treatment of diaphyseal fractures of the forearm using the Point Contact Fixator (PC-Fix): results of 387 fractures of a prospective multicentric study (PC-Fix II). *Injury*. 2001; 32 (2): S-B51-B62. doi:10.1016/s0020-1383(01)00126-7
35. Kolodziej P., Lee F.S., Patel A., Kassab S.S., Shen K.L., Yang K.H., Mast J.W. Biomechanical evaluation of the schuhli nut. *Clin Orthop Relat Res*. 1998; 347:79-85.
36. Frigg R. Locking Compression Plate (LCP). An osteosynthesis plate based on the dynamic compression plate and the point contact fixator (PC-Fix). *Injury*. 2001; 32 (2): 63-66. doi:10.1016/s0020-1383(01)00127-9
37. Hertel R., Eijer H., Meisser A., Hauke C., Perren S.M. Biomechanical and biological considerations relating to the clinical use of the Point Contact-Fixator – evaluation of the device handling test in the treatment of diaphyseal fractures of the radius and/or ulna. *Injury*. 2001; 32 (2): S-B10-B14. doi:10.1016/s0020-1383(01)00121-8
38. Бельский И.Г., Сергеев Г.Д., Гудзь Ю.В., Григорян Ф.С. История, современное состояние и перспективы развития методов накостного остеосинтеза. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25248> (дата обращения: 14.09.2020). doi:10.17513/spno.25248
39. Leung F., Chow S.P. A prospective, randomized trial comparing the limited contact dynamic compression plate with the point contact fixator for forearm fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85 (12): 2343-2348. doi:10.2106/00004623-200312000-00011
40. Farouk O., Krettek C., Miclau T., Schandelmaier P., Guy P., Tscherne H. Minimally invasive plate osteosynthesis and vascularity: preliminary results of a cadaver injection study. *Injury*. 1997; 28 (1): S-A7-A12. doi:10.1016/s0020-1383(97)90110-8
41. Wenda K., Runkel M., Degreif J., Rudig L. Minimally invasive plate fixation in femoral shaft fractures. *Injury*. 1997; 28 (1): S-A13-A19. doi:10.1016/s0020-1383(97)90111-x
25. Backman D., Uthhoff H., Poitras P., Schwamberger A. Mechanical performance of a fracture plate incorporating bioresorbable inserts. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2004; 86-B (III): 300.
26. Poitras P., Backman D., Uthhoff H.K., Schwamberger A. Creep properties of a bioresorbable polymer for an axially compressible fracture plate. Presented at the 5-th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of Canada, USA, Japan and Europe. Banff, AB. October 2004.
27. Fan Y., Xiu K., Duan H., Zhang M. Biomechanical and histological evaluation of the application of biodegradable poly-L-lactic cushion to the plate internal fixation for bone fracture healing. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2008; 23 (1): S7-S16. doi:10.1016/j.clinbiomech.2008.01.005
28. Perrone G.S., Leisk G.G., Lo T.J., Moreau J.E., Haas D.S., Papenburg B.J., Golden E.B., Partlow B.P., Fox S.E., Ibrahim A.M.S., Lin S.J., Kaplan D.L. The use of silk-based devices for fracture fixation. *Nat Commun*. 2014; 5 (3385): 1-9. doi:10.1038/ncomms4385
29. Ibrahim A.M., Koolen P.G., Kim K., Perrone G.S., Kaplan D.L., Lin S.J. Absorbable biologically based internal fixation. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015; 32 (1): 61-72. doi:10.1016/j.cpm.2014.09.009
30. Perren S.M., Buchanan J.S. Basic concepts relevant to the design and development of the point Contact Fixator (PC-Fix). *Injury*. 1995; 26 (2): S-B1-B4. doi:10.1016/0020-1383(95)96891-7
31. Tepic S., Perren S.M. The biomechanics of the PC-Fix internal fixator. *Injury*. 1995; 26 (2): S-B5-B10. doi:10.1016/0020-1383(95)96892-8
32. Bresina S.J., Tepic S. Finite element analysis (FEA) for the Point contact fixator screw drive, plate design, overcuts/Injury. 1995; 26 (2): S-B20-B23. doi:10.1016/0020-1383(95)96894-A
33. Hofer H.P., Wildburger R., Szyszkowitz R. Observations concerning different patterns of bone healing using the Point Contact Fixator (PC-Fix) as a new technique for fracture fixation. *Injury*. 2001; 32 (2): S-B15-B25. doi:10.1016/s0020-1383(01)00122-x
34. Haas N., Hauke C., Schütz M., Käb M., Perren S.M. Treatment of diaphyseal fractures of the forearm using the Point Contact Fixator (PC-Fix): results of 387 fractures of a prospective multicentric study (PC-Fix II). *Injury*. 2001; 32 (2): S-B51-B62. doi:10.1016/s0020-1383(01)00126-7
35. Kolodziej P., Lee F.S., Patel A., Kassab S.S., Shen K.L., Yang K.H., Mast J.W. Biomechanical evaluation of the schuhli nut. *Clin Orthop Relat Res*. 1998; 347:79-85.
36. Frigg R. Locking Compression Plate (LCP). An osteosynthesis plate based on the dynamic compression plate and the point contact fixator (PC-Fix). *Injury*. 2001; 32 (2): 63-66. doi:10.1016/s0020-1383(01)00127-9
37. Hertel R., Eijer H., Meisser A., Hauke C., Perren S.M. Biomechanical and biological considerations relating to the clinical use of the Point Contact-Fixator – evaluation of the device handling test in the treatment of diaphyseal fractures of the radius and/or ulna. *Injury*. 2001; 32 (2): S-B10-B14. doi:10.1016/s0020-1383(01)00121-8
38. Belen'kii I.G., Sergeev G.D., Gud'z' Yu.V., Grigoryan F.S. Istoriya, sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya metodov nakostnogo osteosinteza. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25248> (accessed: 14.09.2020). doi:10.17513/spno.25248 (in Russian).
39. Leung F., Chow S.P. A prospective, randomized trial comparing the limited contact dynamic compression plate with the point contact fixator for forearm fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85 (12): 2343-2348. doi:10.2106/00004623-200312000-00011
40. Farouk O., Krettek C., Miclau T., Schandelmaier P., Guy P., Tscherne H. Minimally invasive plate osteosynthesis and vascularity: preliminary results of a cadaver injection study. *Injury*. 1997; 28 (1): S-A7-A12. doi:10.1016/s0020-1383(97)90110-8
41. Wenda K., Runkel M., Degreif J., Rudig L. Minimally invasive plate fixation in femoral shaft fractures. *Injury*. 1997; 28 (1): S-A13-A19. doi:10.1016/s0020-1383(97)90111-x

42. Haas N.P., Schütz M., Hoffmann R., Südkamp N.P. LISS – Less Invasive Stabilization System – ein neuer Fixateur intern für distale Femurfrakturen. *OP-Journal*. 1997; 13: 340-344.
43. Falck M., Höntsch D., Krackhardt T., Weise K. LISS (less invasive stabilization system) als minimalinvasive Alternative bei distalen Femurfrakturen. *Trauma Berufskrankh.* 1999; 1: 402-406. doi:10.1007/s100390050071
44. Schandelmaier P., Blauth M., Krettek C. Osteosynthese distaler Femurfrakturen mit dem Less Invasive Stabilizing System (LISS). *Operative Orthopädie und Traumatologie*. 2001; 13: 178-197. doi:10.1007/s00064-001-1018-z
45. Schandelmaier P., Stephan C., Krettek C. Less-invasive-stabilizing-System (LISS). *Trauma und Berufskrankheit*. 2001; 3 (4): S439-S446. doi:10.1007/s100390000280
46. Frigg R., Appenzeller A., Christensen R., Frenk A., Gilbert S., Schavan R. The development of the distal femur Less Invasive Stabilization System (LISS). *Injury*. 2001; 32 (3): S-C-24-C31. doi:10.1016/s0020-1383 (01)00181-4
47. Wagner M., Frigg R. Locking Compression Plate (LCP): Ein neuer AO-Standard. *OP-Journal*. 2000; 16 (3): 238-245. doi:10.1055/s-2007-977512
48. Sommer C., Gautier E., Müller M., Helfet D.L., Wagner M. First clinical results of the Locking Compression Plate (LCP). *Injury*. 2003; 34 (2): S-B43-B54. doi:10.1016/j.injury.2003.09.024
49. Frigg R. Development of the Locking Compression Plate. *Injury*. 2003; 34 (2): S-B6-B10. doi:10.1016/j.injury.2003.09.020
50. Wagner M. General principles for the clinical use of the LCP. *Injury*. 2003; 34 (2): S-B31-B42. doi:10.1016/j.injury.2003.09.023
51. Perren S.M. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2002; 84-B (8), 1093-1110. doi:10.1302/0301-620X.84B8.13752
52. Gautier E., Sommer C. Guidelines for the clinical application of the LCP. *Injury*. 2003; 34 (2): S-B63-B76. doi:10.1016/j.injury.2003.09.026
53. Buckley R.E. Moran C.G., Apivatthakakul T. AO principles of fracture management : [Third edition]. Thieme Verlagsgruppe; 2017. 1120.
54. Lenz M., Wahl D., Gueorguiev B., Jupiter J., Perren S.M. Concept of variable angle locking - evolution and mechanical evaluation of a recent technology. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015; 33 (7): 988-992. doi:10.1002/jor.22851
55. Hebert-Davies J., Laflamme G.Y., Rouleau D., Canet F., Sandman E., Li A., Petit Y. A biomechanical study comparing polyaxial locking screw mechanisms. *Injury*. 2013; 44 (10): 1358-1362. doi:10.1016/j.injury.2013.06.013
56. Tidwell J.E., Roush E.P., Ondeck C.L., Kunselman A.R., Reid J.S., Lewis G.S. The biomechanical cost of variable angle locking screws. *Injury*. 2016; 47 (8): 1624-1630. doi:10.1016/j.injury.2016.06.001
57. Tank J.C., Schneider P.S., Davis E., Galpin M., Prasararn M.L., Choo A.M., Munz J.W., Achor T.S., Kellam J.F., Gary J.L. Early Mechanical Failures of the Synthes Variable Angle Locking Distal Femur Plate. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2016; 30 (1): e7-e11. doi:10.1097/BOT.0000000000000391
58. Schoch B., Hast M.W., Mehta S., Namdari S. Not all polyaxial locking screw technologies are created equal. *JBJS Reviews*. 2018; 6 (1): 1-8. doi:10.2106/JBJS.RVW.17.00049
42. Haas N.P., Schütz M., Hoffmann R., Südkamp N.P. LISS – Less Invasive Stabilization System – ein neuer Fixateur intern für distale Femurfrakturen. *OP-Journal*. 1997; 13: 340-344.
43. Falck M., Höntsch D., Krackhardt T., Weise K. LISS (less invasive stabilization system) als minimalinvasive Alternative bei distalen Femurfrakturen. *Trauma Berufskrankh.* 1999; 1: 402-406. doi:10.1007/s100390050071
44. Schandelmaier P., Blauth M., Krettek C. Osteosynthese distaler Femurfrakturen mit dem Less Invasive Stabilizing System (LISS). *Operative Orthopädie und Traumatologie*. 2001; 13: 178-197. doi:10.1007/s00064-001-1018-z
45. Schandelmaier P., Stephan C., Krettek C. Less-invasive-stabilizing-System (LISS). *Trauma und Berufskrankheit*. 2001; 3 (4): S439-S446. doi:10.1007/s100390000280
46. Frigg R., Appenzeller A., Christensen R., Frenk A., Gilbert S., Schavan R. The development of the distal femur Less Invasive Stabilization System (LISS). *Injury*. 2001; 32 (3): S-C-24-C31. doi:10.1016/s0020-1383 (01)00181-4
47. Wagner M., Frigg R. Locking Compression Plate (LCP): Ein neuer AO-Standard. *OP-Journal*. 2000; 16 (3): 238-245. doi:10.1055/s-2007-977512
48. Sommer C., Gautier E., Müller M., Helfet D.L., Wagner M. First clinical results of the Locking Compression Plate (LCP). *Injury*. 2003; 34 (2): S-B43-B54. doi:10.1016/j.injury.2003.09.024
49. Frigg R. Development of the Locking Compression Plate. *Injury*. 2003; 34 (2): S-B6-B10. doi:10.1016/j.injury.2003.09.020
50. Wagner M. General principles for the clinical use of the LCP. *Injury*. 2003; 34 (2): S-B31-B42. doi:10.1016/j.injury.2003.09.023
51. Perren S.M. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2002; 84-B (8), 1093-1110. doi:10.1302/0301-620X.84B8.13752
52. Gautier E., Sommer C. Guidelines for the clinical application of the LCP. *Injury*. 2003; 34 (2): S-B63-B76. doi:10.1016/j.injury.2003.09.026
53. Buckley R.E. Moran C.G., Apivatthakakul T. AO principles of fracture management : [Third edition]. Thieme Verlagsgruppe; 2017. 1120.
54. Lenz M., Wahl D., Gueorguiev B., Jupiter J., Perren S.M. Concept of variable angle locking - evolution and mechanical evaluation of a recent technology. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015; 33 (7): 988-992. doi:10.1002/jor.22851
55. Hebert-Davies J., Laflamme G.Y., Rouleau D., Canet F., Sandman E., Li A., Petit Y. A biomechanical study comparing polyaxial locking screw mechanisms. *Injury*. 2013; 44 (10): 1358-1362. doi:10.1016/j.injury.2013.06.013
56. Tidwell J.E., Roush E.P., Ondeck C.L., Kunselman A.R., Reid J.S., Lewis G.S. The biomechanical cost of variable angle locking screws. *Injury*. 2016; 47 (8): 1624-1630. doi:10.1016/j.injury.2016.06.001
57. Tank J.C., Schneider P.S., Davis E., Galpin M., Prasararn M.L., Choo A.M., Munz J.W., Achor T.S., Kellam J.F., Gary J.L. Early Mechanical Failures of the Synthes Variable Angle Locking Distal Femur Plate. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2016; 30 (1): e7-e11. doi:10.1097/BOT.0000000000000391
58. Schoch B., Hast M.W., Mehta S., Namdari S. Not all polyaxial locking screw technologies are created equal. *JBJS Reviews*. 2018; 6 (1): 1-8. doi:10.2106/JBJS.RVW.17.00049

УДК 616.61+616379-008.64:616.12-008.331.1  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).596

**Н.Ю. Кривонос, В.В. Коломиец**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ**

Сахарный диабет является одним из стремительно растущих заболеваний 21-го века с увеличением количества взрослых с этим диагнозом в три раза только за последние 20 лет. По данным Международной Федерации Диабета, у 463 миллионов взрослых людей в 2019 году был диагностирован сахарный диабет, еще десять лет назад, в 2010 году, глобальный прогноз по диабету на 2025 год составлял 438 миллионов, за девять лет этот прогноз уже превзошел 25 миллионов [18]. Количество взрослых с сахарным диабетом может увеличиться до 578 миллионов в 2030 году. Около 35-45% случаев смерти от уремии приходится на больных СД. Считается, что у 10-40% больных СД 2 типа развивается диабетическая нефропатия [18].

Одним из органов-мишеней при эссенциальной гипертензии (ЭГ) и СД 2 типа являются почки. Большинство случаев нефропатии обусловлено сахарным диабетом и артериальной гипертензией (АГ). Так, в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) указывается, что даже незначительное повышение артериального давления (АД) – более 130/85 мм рт.ст. – вызывает увеличение риска почечной патологии до 3-х раз [7]. При этом до сих пор не уточнен допустимый минимальный уровень АД для больных с ДН, при котором клубочковая фильтрация поддерживается на адекватном уровне.

В странах запада около 50% больных, поступающих в отделения гемодиализа с диагнозом терминальная почечная недостаточность, являются пациенты с СД [4]. В России этот показатель составляет примерно 13% от всех больных с заместительной почечной терапией (ТПН), что, видимо, связано с недостаточным количеством диализных мест, ранней сердечно-сосудистой смертностью и низкой продолжительностью жизни среди больных с СД [4].

Средства, необходимые для лечения осложнений со стороны почек, при СД составляют огромные суммы и являются достаточно весомыми даже для развитых капиталистических стран западного мира. В связи с неуклонным

увеличением таких больших расходов, связанных с проведением диализа, продолжают только возрастать, что существенно сокращает финансирование других медицинских программ. Так, в США расходы, связанные с проведением заместительной почечной терапии (ЗПТ) больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), оцениваются примерно в 40 млрд долларов ежегодно, что сопоставимо с годовыми бюджетами многих стран [28]. В перерасчете на одного человека стоимость лечения больного с ТПН в США составила 45 тыс. долларов в год.

По результатам исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy), проводимого в Европейском Союзе было установлено, что стоимость лечения одного больного с СД и ТПН доходила до 80 тыс. евро в год, а средний показатель составлял около 50 тыс. [14].

Диабетическую нефропатию (ДН) также иногда называют синдромом Киммельстилла-Уилсона в честь патологоанатомов Киммельстилла и Уилсона, описавших в 1936 году своеобразное узелковое склеротическое поражение клубочков почек у 8 умерших больных, имевших в анамнезе СД 2-го типа, высокое АД и нефротический синдром. Основу морфологических изменений при данном синдроме составляют процессы, включающие узелковый и диффузный гломерулосклероз, утолщение базальной мембраны капилляров почечных клубочков, артерио- и артериолосклероз, а также канальцево-интерстициальный фиброз. Принято считать, что ДН является достаточно поздним осложнением СД, так как выявляется у пациентов с большой продолжительностью диабета и фактически считается конечной стадией морфологических изменений в почках в виде узелкового гломерулосклероза, формирующегося в результате прогрессирования ДН [34]. ДН является основной причиной смерти у больных СД, превышая

в 17 раз смертность, которая наблюдается в общей популяции [6].

Самые ранние изменения почечных структур обнаруживаются уже в первые месяцы дебюта СД, и они нарастают по мере длительности течения диабета. ДН, согласно классификации американской ассоциации 2010 года, делится на четыре степени иерархических клубочковых поражений с отдельной оценкой степени поражения интерстиция и клубочков [35]. При первом классе имеется утолщение базальной мембраны, при втором классе возникает так называемая мезангиальная экспансия, уже при третьем классе наблюдается картина узелкового склероза (до 50%), при четвертом – имеется выраженный гломерулосклероз более чем в 50% клубочков. Классификационные схемы улучшают взаимодействие между морфологами и клиницистами и, соответственно, позволяют значительно повысить качество ведения таких пациентов [15].

Важную роль в понимании патогенеза развития ДН имеет открытие выдающегося нефролога из США В.М. Brennera феномена гиперфилтрации и внутриклубочковой гипертензии [12]. Пусковым механизмом, запускающим данный феномен, является гипергликемия, которая на начальных этапах вызывает функциональные, а позже и структурные изменения в почках, которые проявляются в результате накопления коллагена в области мезангиума нарушениями проницаемости базальной мембраны и, соответственно, микроальбуминурией (МАУ). Важным является понимание механизма истощения «функционального почечного резерва» (ФПР), а именно снижения клубочковой фильтрации (КФ) после белковой нагрузки. Согласно исследованиям, у больных с ЭГ в сочетании с СД 2-го типа в 47,2% случаев выявлено снижение резерва фильтрации, в 48,7% отмечено истощение ФПР. Данное исследование демонстрирует, что при нарушении резервной способности почек они перестают адекватно увеличивать СКФ в ответ на стимуляцию. Исходя из этого можно сделать вывод, что все имеющиеся нефроны находятся в состоянии гиперфилтрации [5].

Фильтрация альбумина в клубочке сопровождается его повышенной проксимальной тубулярной реабсорбцией и ремоделированием канальцевого интерстиция с последующим фиброзированием. Повреждения канальцевого аппарата почек могут предшествовать повреждению клубочков, и более того, приводить к ним путем канальцево-клубочковой обратной связи [1]. Тубулярный аппарат почек претерпевает изменения на ранних этапах, опережающих клубочковые повреждения, и на поздних. Дисфунк-

ция канальцев через тубуло-гломерулярный дисбаланс транслируется в повреждение клубочкового фильтра. Несмотря на это, значение канальцевых повреждений для развития нефропатии изучено недостаточно.

Большое влияние на прогрессирование ДН оказывает сверхвысокая активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), к которой приводят и ЭГ и СД II типа. В ходе исследований было обнаружено, что локальная почечная концентрация ангиотензина II (АП) превышала его содержание в плазме более чем в 1000 раз. АП в почках, благодаря вазоконстрикторному, пролиферативному, прооксидантному действию, вызывает внутриклубочковую гипертензию [22]. Однако даже при значительной ишемии гломерулы долго сохраняются, а тубулярный интерстиций атрофируется и фиброзируется (феномен „атубулярных нефронов“) [1].

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют таким новым факторам риска в патогенезе ДН, как окислительный стресс и субклиническое воспаление. Повышенный уровень в моче 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-оксо-dG) является маркером окислительного стресса и может прогнозировать прогрессирование ДН у пациентов с СД 2 типа [17]. У пациентов с СД 2 типа имеется более высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкина-6 и 18, моноцитхемоаттрактант протеина-1). Данные пациенты подвержены большому риску повреждения почек с развитием нефропатии [27]. Также установлено, что рецепторы пациентов с СД 2 типа более восприимчивы к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что также связано с повреждением почек [16]. Пока, к сожалению, исследования, которые оценивали влияние антиоксидантов или противовоспалительных средств для снижения прогрессирования ДН, дали неутешительные результаты как в отношении их эффективности, так и безопасности [33]. Имеется также расовая предрасположенность к развитию ДН. Так, например, у афроамериканцев и индейцев племени Пима ДН встречается чаще, чем у кавказцев [23].

Диагностика диабетической нефропатии основана на экскреции альбумина с мочой, так как именно его повышенный уровень является первым признаком ДН. Если экскреция альбумина составляет 30-300 мг/сут, это умеренная МАУ; у пациентов, у которых уровень альбуминурии составляет >300 мг/сут (макроальбуминурия), особенно высок риск возникновения сниженной почечной функции. Согласно последним рекомендациям, выпущенным Американской диабетической ассоциацией (ADA),

наличие альбумина в моче должно измеряться хотя бы ежегодно у всех пациентов с СД 2 типа. МАУ меняется в динамике, и поэтому, прежде чем поставить диагноз нефропатии, мы должны увидеть в двух или более образцах мочи, собранных в течение 3-6 месяцев, увеличение экскреции альбумина [10]. МАУ часто сопровождается такие факторы риска, как АГ, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия. Считается, что МАУ может иметь место у 40% больных АГ. Необходимо иметь в виду, что СД может быть диагностирован спустя много лет после его начала и очень часто больные имеют один или несколько сопутствующих факторов риска, названных выше, особенно это касается АГ, которая усиливает повреждение почек и прогрессирование ТПН [9]. Принято считать, что АГ связана с ДН как в качестве причины ДН, так и вследствие самой ДН [36]. Хороший контроль АД – необходимая цель в профилактике ДН, а также замедлении прогрессирования ДН у людей с СД 2 типа [36]. Контроль АГ у больных ДН не только уменьшает прогрессирование ДН, но также имеет важное значение для снижения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования, которые проводились на протяжении последних лет, выявили необходимость контроля АД в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Кроме того, первичная профилактика и вторичное лечение ДН также имеют серьезные сердечно-сосудистые преимущества: как показали многие исследования, имеется тесная связь между ухудшением при ДН и большим количеством сердечно-сосудистых событий [24]. У пациентов с СД и АГ важна адекватная коррекция АД. Например, 8-й консенсус группы специалистов из США по ведению пациентов с повышенным уровнем АД (JNC 8) рекомендовал контролировать АД <140/90 для всех больных, включая пациентов с хронической болезнью почек, и <150/90 для тех пациентов, чей возраст превышает 60 лет [19]. Однако следует при этом уточнить и допустимый уровень систолического и диастолического АД, способный поддерживать необходимую интенсивность гломерулярной фильтрации. В качестве препаратов первой линии у пациентов с СД 2 типа рассматриваются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), так как они имеют доказанный антипротеинурический эффект [32]. Кроме препаратов группы ингибиторов АПФ, доказанным антипротеинурическим эффектом у больных ДН обладает представитель недигидропиридиновых антагонистов кальция амлодипин [26]. Нефропротекторный эффект амлодипина связан не только со снижением АД, в том числе и снижением внутриклубочковой гипертензии,

уменьшением процессов фиброобразования, но и влиянием на оксидативный стресс канальцев нефрона [21]. В отличие от ингибиторов АПФ и амлодипина, селективные бета-блокаторы (ББ) не рассматриваются как препараты первого выбора для лечения ДН, так как, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие их положительный эффект у данной категории больных, у врачей сложилось ошибочное мнение об их отрицательном влиянии на толерантность к инсулину, хотя это прежде всего относится к неселективным ББ. В настоящее время хорошо себя зарекомендовали такие селективные ББ, как небиволол и бисопролол. Отдельно хочется выделить небиволол, который обладает еще и вазодилатирующим эффектом за счет способности стимулировать систему L-аргинин-NO и, соответственно, образование эндотелиального NO, который влияет не только на афферентную, но и на эфферентную артериолу почечной гломерулы, что обеспечивает его высокий нефропротекторный эффект [2]. Возвращаясь к инсулинорезистентности ББ, следует отметить, что в результате проведенных исследований появились данные, что небиволол, напротив, способствует ее повышению [29]. Роль дисбаланса вегетативной регуляции с адренергической активацией в развитии и прогрессировании ДН у больных ЭГ в настоящее время также недостаточно изучена с учетом вклада адренергической активации в состояние гломерулярного и перитубулярного кровотока, обуславливающего функцию клубочкового и канальцевого аппарата почек.

Одним из важнейших метаболических факторов, приводящих к прогрессированию ДН, является гиперлипидемия и дислипидемия. Принято считать, что дислипидемия при СД 2 типа – это состояние, которое включает гипертриглицеридемию, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличение мелких (ЛПНП) и очень мелких липопротеинов низкой (ЛПОНП) плотности. В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на способность статинов снижать уровень альбуминурии. По данным ряда исследователей, это происходит за счет снижения трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), что приводит к уменьшению процессов воспаления и фиброобразования в почках [11]. При этом ТФР- $\beta$  определяется как самый значимый медиатор накопления компонентов мезангиального внеклеточного матрикса и развития почечной гипертрофии, а основным медиатором прогрессирования диабетической альбуминурии признается подопитвыделяемый сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – фактор проницаемости и

ангиогенеза, экспрессия которого существенно увеличена при ДН [13].

Кроме этого, статины обладают дополнительными «холестерин-независимыми» нефропротекторными свойствами, такими как способность повышать содержание оксида азота (NO), и антиоксидантное свойство [25]. Несмотря на противоречивые данные о неблагоприятном воздействии статинов на показатели углеводного обмена, авторитетные международные организации ADA и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в своих последних рекомендациях однозначно рекомендуют их больным с СД 2 типа, учитывая возраст пациента и наличие документально подтвержденного риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Вопрос о дозах статинов для больных с ДН остается недостаточно изученным.

Учитывая, что все вышеуказанные препараты так или иначе воздействуют на эндотелий сосудов, перспективным будет считаться использование в качестве нефропротектора при ДН такого препарата, как L-аргинин, который улучшает доступность эндогенного NO за счет стимуляции NO синтазы и тем самым устраняет парадоксальную вазоконстрикцию в артериолах почечных гломерул [3]. Согласно проведенным

экспериментальным исследованиям, L-аргинин снижал как систолическое, так и диастолическое давление, причем систолическое в большей степени. Также отмечалось снижение уровня инсулинорезистентности, гиперлипидемии и дислипидемии [20]. В дальнейших исследованиях целесообразно расширить представления о значении недостаточного синтеза NO в нарушениях функционального состояния почек при СД 2 типа и ЭГ, а также возможности коррекции нарушений функции не только клубочкового, но и канальцевого аппарата почек, роль которого в развитии нефропатии вообще недооценивается.

Требуется подтверждение благоприятного нефропротекторного воздействия L-аргинина в клинических условиях.

Лечение ДН является тяжелой, но выполнимой задачей, направленной на медикаментозную коррекцию нарушений ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой систем, гиперлипидемии и дислипидемии, эндотелий-зависимой вазодилатации для оптимизации гломерулярного и перитубулярного кровотока и функции клубочкового и канальцевого аппарата почек. Несомненно, добиться обратного развития морфологических изменений в почках можно только в результате длительного и комплексного медикаментозного лечения.

**Н.Ю. Кривонос, В.В. Коломиец**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

#### **ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ**

В обзоре представлены последние статистические данные распространенности сахарного диабета с указанием экономического бремени, связанного с покрытием расходов на заместительную почечную терапию, вызванную диабетической нефропатией. Представлены механизмы развития и прогрессирования диабетической нефропатии, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией. В обзоре рассматривается влияние на прогрессирование диабетической нефропатии таких факторов риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, окислительный стресс и субклиническое воспаление, а также системы L-аргинин-NO. Указаны критерии диа-

гностики диабетической нефропатии на ранней стадии, основанные на экскреции альбумина с мочой. Подробно рассматриваются группы препаратов, применяемые в настоящее время с целью коррекции артериальной гипертензий, гиперлипидемии и дислипидемии у больных, с учетом международных рекомендаций. Приводятся данные о перспективном направлении в нефропротекции, а именно – воздействии на эндотелий сосудов артериол гломерул с помощью L-аргинина.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, нефропротекция.

*N.Yu. Krivonos, V.V. Kolomiets*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**DIABETIC NEPHROPATHY AND ARTERIAL HYPERTENSION:  
TOPICAL ISSUES OF NEPHROPROTECTION**

The review presents the latest statistics on the prevalence of diabetes mellitus, indicating the economic burden associated with the cost of renal replacement therapy caused by diabetic nephropathy. The mechanisms of development and progression of diabetic nephropathy, including in patients with arterial hypertension, are presented. The review examines the influence of risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia, oxidative stress and subclinical inflammation, as well as the L-arginine-NO system, on the progression of diabetic nephropathy. Criteria for the diagnosis of diabetic neph-

ropathy at an early stage based on urinary albumin excretion are indicated. The groups of drugs currently used to correct arterial hypertension, hyperlipidemia and dyslipidemia in patients with diabetic nephropathy are discussed in detail with a discussion of their properties and benefits based on the latest international recommendations. Data on a promising direction in nephroprotection, namely, the effect on the vascular endothelium of glomerular arterioles using L-arginine are presented.

**Key words:** diabetic nephropathy, arterial hypertension, nephroprotection.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Коломиец В.В., Кривonos Н.Ю. 2018. Канальцевый транспорт в почках больных эссенциальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина Фармация. 41 (2):254-268.
2. Кривonos Н.Ю. Коломиец В.В. 2019. Оценка состояния симпато-адреналовой системы у больных эссенциальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с наличием нефропатии при лечении небивололом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина Фармация. 42 (2):151-158.
3. Кушниренко С.В. Сосудистые препараты в нефрологии. Почки. 2013; 2 (4): 47-50.
4. Надеева Р.А., Сагитова О.Н. Клинические рекомендации по лечению диабетической нефропатии. Архив терапевтической медицины. 2015; 5 (25): 3-8.
5. Скалій Н.М. Медикаментозна корекція діабетичної нефропатії на стадії гіперфільтрації. Нирки. 2016; 1(15): 71-73.
6. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Терапевтический архив. 1996; 6: 5-10.
7. Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Грибанов В.П. Непропекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнodosовых фиксированных комбинаций. Кардиология. Эндокринология РМЖ. 2014; 23: 1699-1703.
8. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: перспективы лечения. Терапевтический архив. 2002; 74 (6): 24-27.
9. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и пр. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011; 1:81-81.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 2019. 38(Suppl 1):S1-S94.
11. Athyros V.G., Kakafika A. I., Karagiannis A.? et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? Atherosclerosis. 2008; 200 (6): 1-12.
12. Brenner B. M. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. Kidney Int. 1996; (49)6: 1774-1777.
13. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. Semin. Nephrol. 2003; (23)6: 532-543.
14. Costa-Scharplatz M., van Asselt A.D., Bachmann L.M. et al. Costeffectiveness of pharma cogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor. Pharmacogenet Genomics. 2007; 17: 359-

**REFERENCES**

1. Kolomiets V.V., Krivonos N.Yu. 2018. Kanal'tsevyi transport v pochkakh bol'nykh essentsial'noi gipertenziei v sochetanii s sakharnym diabetom 2 tipa. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina Farmatsiya. [Tubular transport in kidneys of the patients with essential hypertension in combination with diabetes mellitus type II] 41 (2):254-268 (in Russian).
2. Krivonos N.Yu. Kolomiets V.V. 2019. Otsenka sostoyaniya simpato-adrenalovoi sistemy u bol'nykh essentsial'noi gipertenziei v sochetanii s sakharnym diabetom 2 tipa s nalichiem nefropatii pri lechenii nebilvololom. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina Farmatsiya. [Assessment of the state of the sympathoadrenal system in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus with nephropathy treated with nebilvolol] 42 (2):151-158 (in Russian).
3. Kushnirenko S.V. Sosudistye preparaty v nefrologii [Vascular drugs in nephrology] Pochki. 2013; 2 (4): 47-50. (in Russian).
4. Nadeeva R.A., Sagitova O.N. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu diabeticheskoi nefropatii. Arkhiv" terapeuticheskoi meditsiny [Clinical practice guidelines for the treatment of diabetic nephropathy] 2015; 5 (25): 3-8 (in Russian).
5. Skalii N.M. Medikamentozna korektsiya diabetichnoi nefropatii na stadii giperfiltratsii [Drug correction of diabetic nephropathy at the stage of hyperfiltration] Nirki. 2016; 1(15): 71-73 (in Ukrainian).
6. Tareeva I.E. Mekhanizmy progressirovani ya glomerulonefrita [Mechanisms of progression of glomerulonephritis] Terapevticheskii arkhiv. 1996; 6: 5-10 8 (in Russian).
7. Chukaeva I.I., Spiryakina Ya.G., Griбанov V.P. Nefroprotektsiya u patsientov s arterial'noi gipertenziei – vozmozhnosti polnodozovykh fiksirovannykh kombinatsii [Nephroprotection in patients with arterial hypertension – the possibilities of full-dose fixed combinations] Kardiologiya. Endokrinologiya RMZh. 2014; 23: 1699-1703 (in Russian).
8. Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya: perspektivy lecheniya [Diabetic Nephropathy]: Treatment Prospects Terapevticheskii arkhiv. 2002; 74 (6): 24-27 (in Russian).
9. Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Ya. i pr. Sakharnyi diabet i khronicheskaya bolezn' pochek: dostizheniya, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniya [Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: Achievements, Unresolved Issues and Treatment Prospects] Sakharnyi diabet. 2011; 1:81-81 (in Russian).
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 2019. 38(Suppl 1):S1-S94

- 368.
15. Glassock RJ: Reclassification of lupus glomerulonephritis: Back to the future. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15: 501-503.
  16. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH. et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:516-524.
  17. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M., et al. Urinary excretion of 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2002; 45:877-882.
  18. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Update 2019. <http://www.idf.org/diabetesatlas/9e/Update2019>.
  19. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520
  20. Lucilla D. Monti et al. L-arginine Enriched Biscuits Improve Endothelial Function and Glucose Metabolism: A Pilot Study in Healthy Subjects and a Cross-Over Study in Subjects With Impaired Glucose Tolerance and Metabolic Syndrome. *Metabolism.* 2013; 62 (2):255-64.
  21. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. (2011) Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin. Cardiol.* 34(6): 372-377.
  22. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M., Imig J.D. et al. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of ATI receptor blockade. *J. Am. Soc.Nephrol.* 1999; 10: 266—272.
  23. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ., et al. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *DiabetesCare.*1993; 16:335-341.
  24. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1813-1821.
  25. Nikolic D., Banach M., Nikfar S., et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol.* 2013; 168(6): 5437-5447.
  26. Nosadini R., Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 1: 1-5.
  27. Persson F, Rossing P, Hovind P., et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68:731-738.
  28. Postma M.J., de Zeeuw D. The economic benefits of preventing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus . *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2975—2298.
  29. Poirier L, Cl eroux J, Nadeau A. et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens.*Aug. 2001 19 (8):1429-35.
  30. Practice Committee. Standards of medical care in diabetes – 2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015; 38:4.
  31. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the american heart association, american college of cardiology, and american society of hypertension. *Circulation* 2015; 131: e435-e470.
  32. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351:1941-1951.
  33. Satko SG, Langefeld CD, Daeiagh P. et al. Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. *Am JKidney Dis.* 2002; 40:489-494.
  34. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ. RC. et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (Aus-Diab). *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:792-798.
  35. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K. et al. On behalf
  11. Athyros V.G., Kakafika A. I., Karagiannis A.? et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis.* 2008; 200 (6): 1-12.
  12. Brenner B. M. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; (49)6: 1774-1777.
  13. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Semin. Nephrol.* 2003; (23)6: 532-543.
  14. Costa-Scharplatz M., van Asselt A.D., Bachmann L.M. et al. Costeffectiveness of pharma cogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17: 359—368.
  15. Glassock RJ: Reclassification of lupus glomerulonephritis: Back to the future. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15: 501-503.
  16. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH. et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:516-524.
  17. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M., et al. Urinary excretion of 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2002; 45:877-882.
  18. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Update 2019. <http://www.idf.org/diabetesatlas/9e/Update2019>.
  19. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520
  20. Lucilla D. Monti et al. L-arginine Enriched Biscuits Improve Endothelial Function and Glucose Metabolism: A Pilot Study in Healthy Subjects and a Cross-Over Study in Subjects With Impaired Glucose Tolerance and Metabolic Syndrome. *Metabolism.* 2013; 62 (2):255-64.
  21. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. (2011) Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin. Cardiol.* 34(6): 372-377.
  22. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M., Imig J.D. et al. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of ATI receptor blockade. *J. Am. Soc.Nephrol.* 1999; 10: 266—272.
  23. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ., et al. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *DiabetesCare.*1993; 16:335-341.
  24. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1813-1821.
  25. Nikolic D., Banach M., Nikfar S., et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol.* 2013; 168(6): 5437-5447.
  26. Nosadini R., Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 1: 1-5.
  27. Persson F, Rossing P, Hovind P., et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68:731-738.
  28. Postma M.J., de Zeeuw D. The economic benefits of preventing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus . *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2975—2298.
  29. Poirier L, Cl eroux J, Nadeau A. et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens.*Aug. 2001 19 (8):1429-35.
  30. Practice Committee. Standards of medical care in diabetes – 2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015; 38:4.
  31. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the american heart association,

- of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 (4): 556-563.
36. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18: 28-41.
- american college of cardiology, and american society of hypertension. *Circulation* 2015; 131: e435-e470.
32. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351:1941-1951.
33. Satko SG, Langefeld CD, Daeihagh P. et al. Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:489-494.
34. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ. RC. et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:792-798.
35. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K. et al. On behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 (4): 556-563.
36. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18: 28-41.

УДК 616-001.17-036.88-037:59]-028.77  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).617

**О.С. Антропова, Ю.И. Стрельченко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Ожоговая болезнь продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, т. к. является одной из частых причин летальности и инвалидности пострадавших [1]. Патогенез ожоговой болезни остаётся сложной и не до конца изученной проблемой, тем более что каждые три года научные данные устаревают, а каждые пять лет пересматриваются. Большой вклад в её понимание в разные годы внесли видные учёные: Фисталь Э.Я., Ельский В.Н., Кривобок Г.К. [2]. Однако продолжает оставаться открытым вопрос, где проходит граница показателей жизнедеятельности, когда их отклонение от условной нормы переходит из адаптивного, саногенетического (компенсированного) в дезадаптивное, патогенетическое (декомпенсированное) состояние. Это осложняет прогнозирование смертельного исхода травмы. В свете современной доказательной медицины отдаются предпочтения математическому метаанализу [3, 4], который позволяет пересмотреть данные исследований за большой период времени и выборку различных мощностей, получить новые показатели, взаимосвязи, уточнить упущенные и неопубликованные результаты, взглянуть на проблему под другим углом зрения. Эти нерешённые проблемы и послужили для нас мотивом и целью для проведения данного исследования.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Усовершенствовать способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Экспериментальные, инструментальные, биохимические, иммуноферментные и иммунологические исследования были выполнены с 2004 по 2014 год на базе кафедры патологической физиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.

ГОРЬКОГО). Для выполнения математического метаанализа в нашем исследовании было проанализировано 53 фундаментальных и прикладных исследования за период более чем 40 лет (1976-2019 гг.). Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) и MedStat v. 5.2 (Copyright © 2003-2019) [5, 6]. Согласно формуле Бернулли [7], максимально возможная ошибка относительной величины при выборке  $n \geq 1000$  не превышает 0,01 (1 %), что и было взято нами для определения статистической различимости полученных показателей.

### **ДИЗАЙН**

Все показатели, которые были взяты для метаанализа, получены в начальном периоде ожоговой болезни. Гемодинамические показатели определены в течение часа, а биохимические, иммунологические и нейроэндокринные – через три часа после моделирования ожога. Это как раз то время, которому уделялось больше всего внимания всеми авторами, так как именно в этот «золотой» промежуток времени ещё можно повлиять на прогноз и исход ожоговой болезни. Большинство авторов разделяли животных на две (некоторые на три) группы, в зависимости от их выживаемости. Мы приняли такую классификацию и также выделили две основные группы: благоприятный исход и неблагоприятный исход. Для сравнения различных исследований между собой абсолютные показатели были переведены в производные по отношению к группе сравнения (контроля) в каждом конкретном исследовании, в каждой серии опытов. Таким образом, оценивалось направление (вектор) и относительная степень отклонения от группы сравнения (контроля), взятой за едини-

**Таблица.**

Коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода ожоговой болезни, коэффициенты отягощения для всех гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей

Показатель	кблагопр.	кнеблагопр.	котягощ.	Показатель	кблагопр.	кнеблагопр.	котягощ.
ЧСС	1,19	1,19	1,00	цГМФ	6,62	9,88	1,49
АД	1,29	1,21	0,94	цАМФ / цГМФ	1,08	1,14	1,06
УОК	0,765	0,765	1,00	Фосфор	1,82	1,86	1,02
УИ	0,82	0,82	1,00	Са / Р	0,497	0,347	0,70
МОК	0,879	0,897	1,02	PGE2 / Pgf2 $\alpha$	1,51	0,661	0,44
СИ	0,977	0,976	1,00	Тромбоксан	1,86	2,81	1,51
ОПСС	1,47	1,35	0,92	PgI2 / Тх	0,842	0,263	0,31
УПСС	1,30	1,24	0,95	К-во лейкоц-в	1,16	1,56	1,34
СОМК	0,75	0,75	1,00	Лимфоциты	1,41	1,21	0,86
МОМК	0,862	0,833	0,97	CD 3	0,839	0,729	0,87
ЦИ	0,891	0,863	0,97	CD 4	0,891	0,764	0,86
СИМК	0,786	0,766	0,97	CD 8	0,71	0,417	0,59
ПССМ	1,45	1,57	1,08	CD 16	0,931	0,637	0,68
УПССМ	1,41	1,52	1,08	CD 20	1,53	1,15	0,75
Диаметр капил.	0,656	0,377	0,57	ИРИ	1,32	2,32	1,76
Давл-е в капил.	0,648	0,434	0,67	Ig A	1,08	0,837	0,78
ЛСК	0,862	0,708	0,82	Ig M	1,01	1,12	1,11
ОСК	0,368	0,099	0,27	Ig G	0,959	0,765	0,80
$\alpha$ -амилаза	1,15	1,85	1,61	ФИ	0,497	0,929	1,87
АсАТ	9,16	10,2	1,11	ФЧ	0,932	0,683	0,73
АлАТ	2,66	6,14	2,31	ЦИК	1,22	2,37	1,94
КФ	1,08	2,28	2,11	ТТГ	0,855	0,658	0,77
ЩФ	1,10	1,41	1,28	ТТ4	0,873	0,850	0,97
ГТТП	1,21	1,47	1,21	FT4	0,703	0,610	0,87
ЛДГ	6,11	5,79	0,95	ТТ3	0,448	0,434	0,97
РНК-аза	1,54	1,16	0,75	FT3	0,291	0,257	0,88
ДНК-аза	1,95	1,85	0,95	ТСГ	0,663	0,592	0,89
КФК	22,0	21,9	1,00	ТТ4 / ТСГ	1,32	1,47	1,11
Катепсин Д	0,913	1,09	1,19	Вазопрессин	2,05	1,60	0,78
Калий	1,58	1,48	0,94	СТГ	0,578	0,768	1,33
Натрий	1,14	1,03	0,90	АКТГ	1,36	1,17	0,86
Кальций	1,23	0,836	0,68	Кортикостерон	1,94	2,45	1,26
Общий белок	1,00	0,884	0,88	АКТГ / ТТГ	1,68	2,12	1,26
МСМ	1,46	1,62	1,11	Альдостерон	1,24	3,04	2,45
Триглицериды	0,647	0,941	1,45	АРП	0,720	1,32	1,83
Билир-н общ.	2,54	1,96	0,77	Тестостерон	0,414	0,342	0,83
Холестерин	0,917	1,0	1,09	Эстрадиол	0,833	0,833	1,00

Таблица (продолжение).

Коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода ожоговой болезни, коэффициенты отягощения для всех гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей

Показатель	кблагопр.	кнеблагопр.	котягощ.	Показатель	кблагопр.	кнеблагопр.	котягощ.
МДА	1,09	2,09	1,92	ФСГ	0,519	0,471	0,91
ДК НЖК	1,35	2,03	1,50	ЛГ	0,298	0,298	1,00
Мочевина	1,57	1,96	1,25	Пролактин	0,359	0,346	0,96
Глюкоза	1,81	1,46	0,81	ПТГ	4,28	4,19	0,98
Креатинин	1,30	2,30	1,77	Кальцитонин	1,63	2,71	1,66
Мочевая к-та	1,79	1,34	0,75	Кортиколиберин	1,04	1,11	1,07
PgF <sub>2α</sub>	1,37	1,32	0,96	Бета-эндорфин	1,34	0,811	0,61
PgE <sub>2</sub>	0,916	2,04	2,23	Лей-энкефалин	1,57	0,652	0,42
PgI <sub>2</sub>	1,39	0,714	0,51	Инсулин	1,52	3,17	2,09
цАМФ	7,16	11,3	1,58	Субстанция Р	0,789	1,13	1,43

Примечания: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОЦК – объём циркулирующей крови, МОК – минутный объём крови, УОК – ударный объём крови, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, УПСС – удельное периферическое сопротивление сосудов, СОМК – систолический объём мозгового кровотока, МОМК – минутный объём мозгового кровотока, ПССМ – периферическое сопротивление сосудов мозга, УПССМ – удельное периферическое сопротивление сосудов мозга, ЦИ – церебральный индекс, СИМК – систолический индекс мозгового кровотока, ОСК – объёмная скорость кровотока, ЛСК – линейная скорость кровотока, МСМ – молекулы средней массы, ПГЭ – перекисный гемолиз эритроцитов, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щёлочная фосфатаза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП –  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МДА – малоновый диальдегид, ДК НЖК – диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот, P<sub>g</sub> – простагландины, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, ИРИ – иммунорегуляторный индекс, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ТТГ – тиреотропный гормон, ТТ4 – общий тироксин, FT<sub>4</sub> – свободный тироксин, ТТ3 – общий трийодтиронин, FT<sub>3</sub> – свободный трийодтиронин, ТСГ – тироксин-связывающий глобулин, СТГ – соматотропный гормон, АКТГ – адренкортикотропный гормон, АРП – активность ренина плазмы, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ПТГ – паратиреоидный гормон.

цу. Затем нами вычислялась и оценивалась разница относительных показателей неблагоприятного и благоприятного исхода травматической болезни. Так как многие абсолютные величины в наших исследованиях были взаимосвязаны, то и относительные величины одного типа в ряде случаев определялись через относительные величины другого типа. Основное условие правильного расчета наших относительных величин – сопоставимость сравниваемых показателей и наличие реальных связей между изучаемыми явлениями. Хочется отметить, что во всех экспериментальных исследованиях методики нанесения ожога были стандартизированы (ожоговый компонент взрывной шахтной травмы) и направлены на развитие трёх типов посттравматических реакций: шоковой смертельной (декомпенсированной, гиподинамической, тормозной), шоковой несмертельной (субкомпенсированной) и нешоковой (компенсированной, возбудимой, нормо- или гипердинамической).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Путём математического метаанализа нами определены адаптивные и дезадаптивные гра-

ницы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения для 94 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных (см. табл.). Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании ожога, будут отличаться от контрольных величин при неблагоприятном течении ожоговой травмы. Например, в эксперименте получено, что АД у экспериментального животного составил 1,3 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели благоприятного исхода травматической болезни. Коэффициент отягощения для АД равен 0,94. Таким образом, можно спрогнозировать, что при снижении АД у данного экспериментального животного до уровня  $(1,3 \times 0,94) = 1,22$  мы мо-

жем ожидать неблагоприятный исход ожоговой травмы.

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе ожоговой болезни немыслимо. Поэтому методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 94 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel (см. рис.), где по встроенным формулам автоматически рассчитывается процент неблагоприятного исхода ожоговой болезни.

В выделенный столбец экспериментатор заносит показатели, полученные у лабораторного животного в эксперименте. Если какой-либо показатель получить не удалось, его опускают или, на усмотрение экспериментатора, вносят его референтное значение. Приложение по специальным формулам автоматически и моментально рассчитывает, насколько данные, полученные в эксперименте, соответствуют данным неблагоприятного исхода ожоговой травмы в %, которые высвечиваются в индикаторном окошке таблицы. При показателе до 50 % возможен благоприятный исход. При показателе от 50 % до 100 % возможен неблагоприятный исход. При пока-

зателе 100 % и более прогнозируется крайне неблагоприятный исход. Сами расчёты для удобства скрыты, но для экспериментатора справа автоматически и моментально высвечиваются интересующие его результаты, которые выделены жёлтым цветом на красном фоне.

## ВЫВОДЫ

Полученные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода ожоговой болезни, коэффициенты отягощения и новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода ожоговой болезни, имеющий ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании, надёжность), будут полезны для научно-исследовательских институтов и лабораторий, которые занимаются изучением ожоговой болезни.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Нам представляется перспективным в дальнейшем разработать способ прогнозирования неблагоприятного исхода ожоговой болезни не только у экспериментальных животных, но и у пострадавших.

Показатели	Единицы	Данные, полученные в эксперименте	Контрольные величины	РЕЗУЛЬТАТ
<b>ВИТАЛЬНЫЕ</b>				<b>возможен благоприятный исход</b>
АД	мм рт. ст.	55	110	<b>возможен благоприятный исход</b>
ЧСС	уд. в мин.	900	450	
УОК	мл	0,08	0,17	<b>возможен НЕблагоприятный исход</b>
МОК	мл / мин.	35	75	<b>крайне НЕблагоприятный прогноз</b>
ОЦК	мл	10	20	
Натрий	ммоль / л	90	140	<b>крайне НЕблагоприятный прогноз</b>
Калий	ммоль / л	10	5	
Билирубин	мкмоль / л	50	10	
АсАТ	МЕ / л	60	10	
АлАТ	МЕ / л	100	10	
Нейтрофилы п / я	Г / л	1	0,1	
Нейтрофилы с / я	Г / л	15	2	
Лимфоциты общ.	Г / л	10	5	
T <sub>4</sub>	нмоль / л	75	75	
T <sub>3</sub>	нмоль / л	1,5	1,5	
Кортикостерон	нмоль / л	350	350	
<b>Рекомендуемые</b>				
ОПСС	усл. ед. (мм рт. ст.)	1,5	1,5	
ЛДГ	МЕ / л	680	680	
ГТП	МЕ / л	20	20	
КФК	МЕ / л	500	500	
α-амилаза	МЕ / л	40	40	
КФ	МЕ / л	3	3	
РНК-за	МЕ / л	0,35	0,35	
ДНК-за	МЕ / л	0,2	0,2	
ДК НЖК	Е / мл	0,75	0,75	
Тропонин	нг / мл	0,25	0,25	
РgF <sub>2c</sub>	нг / мл	315	315	

Рис. Общий вид мобильного приложения «Способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у животных»

**О.С. Антропова, Ю.И. Стрельченко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Цель: усовершенствовать способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных. Материал и методы. Экспериментальные, инструментальные, биохимические, иммуноферментные и иммунологические исследования были выполнены на базе кафедры патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории. Все показатели, которые были взяты для метаанализа, получены в начальном периоде ожоговой болезни. Результаты и их обсуждение. Путём математического метаанализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения. Коэффициенты отяго-

щения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у экспериментальных животных. Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен новый способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 120 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где по встроенным формулам автоматически рассчитывается процент неблагоприятного исхода ожоговой болезни.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, прогноз, исход.

**O.S. Antropova, Yu.I. Strelchenko**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### BURN DISEASE OUTCOME PREDICTION MODEL IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Purpose: to improve a method for predicting an outcome of a burn disease in experimental animals. Material and methods. Experimental, instrumental, biochemical, enzyme immunoassay and immunological studies were performed on the basis of the Department of Pathophysiology and the Central Research Laboratory. All indicators that were taken for the meta-analysis were obtained in the initial period of burn illness. Results and its discussion. By means of mathematical meta-analysis, we determined the adaptive and maladaptive limits of deviations from the control figures and calculated the coefficients of a favorable and unfavorable outcome of a burn disease, as well as the coefficients of burden. The burden coeffi-

cients show how many times the indicators of an unfavorable outcome of a burn disease differ from the indicators of a favorable outcome in experimental animals. Using the method of polynomial approximation and interpolation, we have obtained a new method for predicting an unfavorable outcome of a burn disease in experimental animals, based on the fact that the obtained experimental data (from 10 to 94 indicators) are entered into a specially developed Microsoft Excel table, where the automatically calculates percentage of unfavorable outcome of burn illness.

**Key words:** burn disease, prognosis, outcome.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Соболев Д.В., Нестеров Н.А., Фисталь Э.Я., Фисталь Н.Н. Оптимальная маршрутизация при эвакуации пострадавших с ранами и ожогами. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2020; 5 (2): 146-149.
2. Ельский В.Н., Гусак В.К., Кривобок Г.К., Талалаенко А.Н., Фисталь Э.Я. Взрывная шахтная травма. Донецк. 2002. 170.
3. Ферстрате М. Возможности и ограничения метаанализа. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2004; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-ogranicheniya-metaanaliza>
4. Egger M.; Smith G.D. Meta-Analysis. Potentials and promise. BMJ (Clinical Research Ed.). 1997; 315 (7119): 1371-1374.
5. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испыта-

### REFERENCES

1. Sobolev D.V., Nesterov N.A., Fistal' E.Ya., Fistal' N.N. Optimal'naya marshrutizatsiya pri evakuatsii postradavshikh s ranami i ozhogami [Optimal routing during evacuation of victims with wounds and burns]. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2020; 5 (2): 146-149 (in Russian).
2. El'skii V.N., Gusak V.K., Krivobok G.K., Talalaenko A.N., Fistal' E.Ya. Vzryvnaya shakhtnaya travma [Explosive mine injury]. Donetsk. 2002; 170 (in Russian).
3. Ferstrate M. Vozmozhnosti i ogranicheniya metaanaliza [Possibilities and limitations of meta-analysis]. Mezhdunarodnyi zhurnal interventsionnoi kardiologii. 2004; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-ogranicheniya-metaanaliza> (in Russian).
4. Egger M.; Smith G.D. Meta-Analysis. Potentials and promise. BMJ (Clinical Research Ed.). 1997; 315 (7119): 1371-

- ний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004; 8 (1): 155-167.
6. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика. 1999. 459.
  7. Езепов Д. Стандартная ошибка доли. <https://stataliz.info/statistica/opisanie-dannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli/>
  5. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G. Analiz rezul'tatov mediko-biologicheskikh issledovaniy i klinicheskikh ispytaniy v spetsializirovannom statisticheskom pakete MEDSTAT [Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in the specialized statistical package MEDSTAT]. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2004; 8 (1): 155-167 (in Russian).
  6. Glantz Stanton. Biomedical statistics. 1999; 459.
  7. Ezepev D. Standartnaya oshibka doli [Standard share error]. <https://stataliz.info/statistica/opisanie-dannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli/> (in Russian).

УДК 616.711.1-001.5-089.227.84

А.Н. Лихолетов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПАЛАЧА III ТИПА

Травматический листез С2 позвонка (перелом палача) относится к тяжелой травме позвоночника. В структуре повреждений шейного отдела переломы палача составляют от 4 до 15% [1-3].

Основным механизмом возникновения данного вида повреждений является гиперэкстензия, при котором происходит растяжение передней продольной связки, сближение задних полуколец С2 и С3 позвонков, перелом в области корней дужек. Продолжающаяся флекссионная нагрузка ведет к смещению и запрокидыванию С2 позвонка кпереди. Величина смещения С2 относительно С3 позвонка зависит от степени разрушения передней, задней продольных связок и диско-связочного аппарата [1, 4]. Для данного вида травмы характерна выраженная нестабильность, обусловленная повреждением как передних (дисколигаментарного комплекса), так и задних опорных структур позвоночника [5]. В настоящее время наибольшее распространение получила классификация повреждений данной области Effendi et al. [6], по которой переломы разделены на три типа: первый – стабильные переломы, при которых не возникает грубой деформации на уровне С2-С3 сегмента; второй – повреждения со значительной угловой деформацией (больше 11 градусов) или сдвиговой (больше 3,5 мм), что указывает на повреждение мягкотканых структур и всего диско-связочного комплекса; третий – переломовывих дужки С2, с травмированием не только передних, но и задних связочных структур; кроме того, имеется сцепившийся вывих сломанной дужки С2. Levine и Edwards [7] ввели в классификацию Effendi дополнительный второй тип А переломов, при котором наряду с переломом дужки имеется повреждение диска с разрывом задней продольной связки на уровне С2-С3. При этом авторы утверждают, что при повреждении II и III типа нельзя осуществлять тракцию грузом более 5 кг из-за опасности повреждения спинного мозга.

Минимальная неврологическая симптоматика в виде болевого синдрома с ограничени-

ем подвижности верхнешейного отдела позвоночника обусловлена расширением размеров позвоночного канала в сагиттальной плоскости на уровне повреждения [1, 4, 8]. Однако при значительном смещении существует высокая вероятность развития грубой неврологической симптоматики. Так, отмечено до 57% случаев, когда наблюдаются тетрапарез, витальные нарушения, что обусловлено сдавлением или ушибом спинного мозга, повреждением вертебральных артерий в отверстиях поперечных отростков С2 позвонка [1, 9].

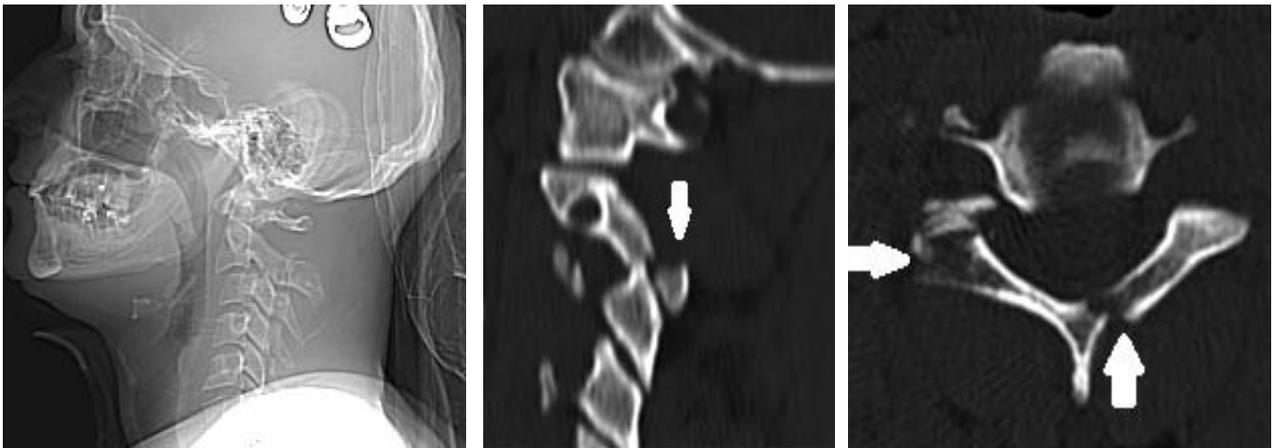
Данные обстоятельства обуславливают необходимость проведения надежной стабилизации, способы которой в настоящее время окончательно не определены. Одни хирурги отдают предпочтение консервативным методам лечения с фиксацией шейного отдела гало-аппаратом [10], другие – различным хирургическим вариантам передней или задней инструментальной стабилизации [5, 2, 11, 12]. При консервативном лечении нестабильных переломов чаще отмечают неудовлетворительные результаты, при том что при наличии сращения переломов в последующем появляются кифоз и нестабильность на уровне С2-С3 [11, 13].

Наиболее распространены задние методы – трансартикулярная и транспедикулярная фиксации [11, 14, 15], которые требуют определенного хирургического опыта: имеется опасность повреждения спинного мозга или позвоночной артерии [16], при переломах дужки С2 не всегда возможно установить транспедикулярные шурупы с двух сторон и нет возможности воздействовать на поврежденный межпозвонковый диск [11, 17, 18].

**Целью** данной работы явилось описание успешного результата лечения методом передней стабилизации у пациента с переломом палача III типа по Levine и Edwards на примере собственного клинического наблюдения.



**Рис. 1.** Больной С., 33 лет. Фотоотпечатки с рентгенограммы в боковой проекции при поступлении и схема повреждения. Определяется смещение кпереди С2 позвонка, повреждение межпозвонкового диска С2-С3, вывих в дугоотростчатых суставах и перелом дужки С2 позвонка.



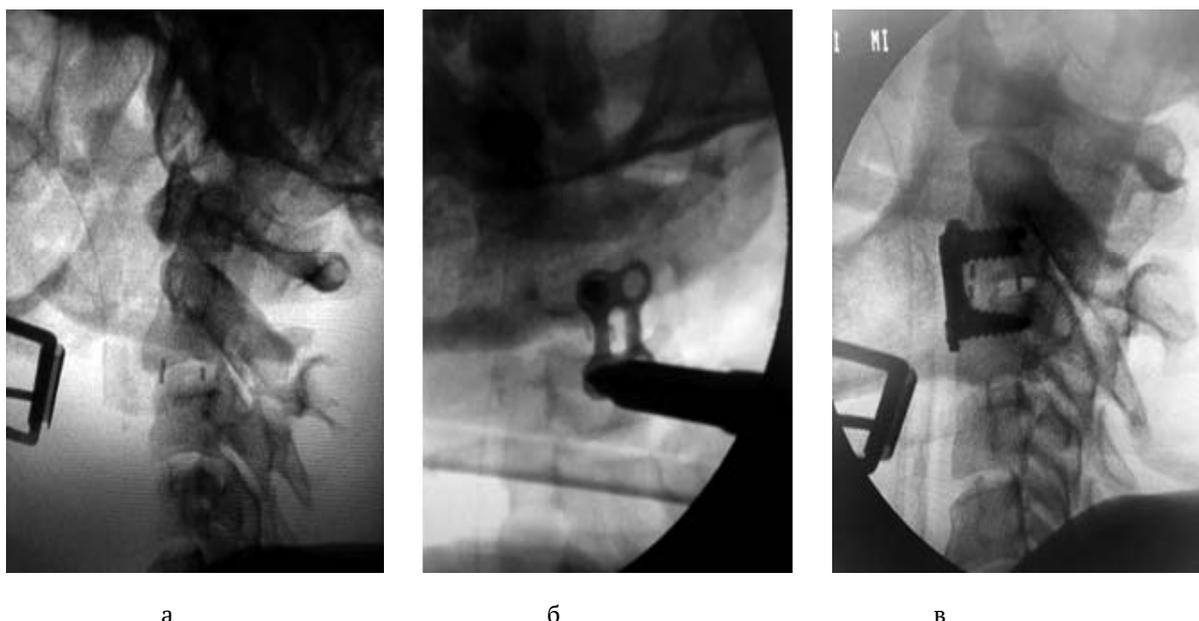
**Рис. 2.** Больной С., 33 лет. Фотоотпечатки с СКТ-томограмм. Определяется система скелетного вытяжения, уменьшение смещения С2 позвонка кпереди до  $\frac{1}{2}$  поперечника, соскальзывание его устранено, переломовывих дугоотростчатого сустава С2-С3, нарушение конгруэнтности в суставе С2-С3 слева, перелом дужки С2 позвонка и основания остистого отростка.

Пациент С., 33 лет, история болезни № 16352, поступил в приемное отделение Республиканского травматологического центра г. Донецка 14.07.2019 г. с диагнозом: Переломовывих С2 позвонка кпереди, перелом дужек и суставных отростков С2-С3 позвонков, с выраженным болевым и корешковым синдромом.

Со слов больного, травму получил в быту, в результате обрушения металлической конструкции 14.07.2019 г. Доставлен в РТЦ родственниками на легковом автомобиле, без иммобилизации. Осмотрен нейрохирургом, травматологом, анестезиологом, выполнены рентгенограммы шейного отдела позвоночника. Госпитализирован

ван в ургентном порядке для дообследования и определения тактики лечения.

При поступлении: общее состояние тяжелое. В неврологическом статусе: сознание ясное, 15 баллов по ШКГ. Менингеальных знаков нет. Глазные щели равны. Зрачки правильной формы, среднего размера, равны. Фотореакция симметричная, сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Язык по средней линии, глотание и фонация не нарушены. Движения в конечностях не ограничены. Сухожильные живые, слева с рук снижены. Гипестезия в зоне иннервации С3 и С4 корешков слева. Функция тазовых органов произвольная. Шейный отдел позвоночника иммобилизи-



**Рис. 3.** Радиологический контроль во время операции. а) Радиологический контроль после вправления вывиха С2 позвонка и установки межтелового импланта из РЕЕК-пластика. Ось позвоночника восстановлена. б) Радиологический контроль в прямой проекции во время остеосинтеза С2-С3 металлической пластиной. в) Радиологический контроль в боковой проекции во время остеосинтеза С2-С3 металлической пластиной.

рован воротником Шанца. Местно: резко выраженная болезненность при пальпации остистых отростков С2-С6 позвонков, напряжение мышц на этом уровне. Вынужденное положение головы в согнутом положении и поворотом вправо. По 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) уровень болевого синдрома расценен на 9/10.

На рентгенограммах отмечен переломовывих С2 позвонка кпереди более чем на  $\frac{1}{2}$  поперечника, перелом дужки и дугоотростчатых суставов С2-С3 (рис. 1).

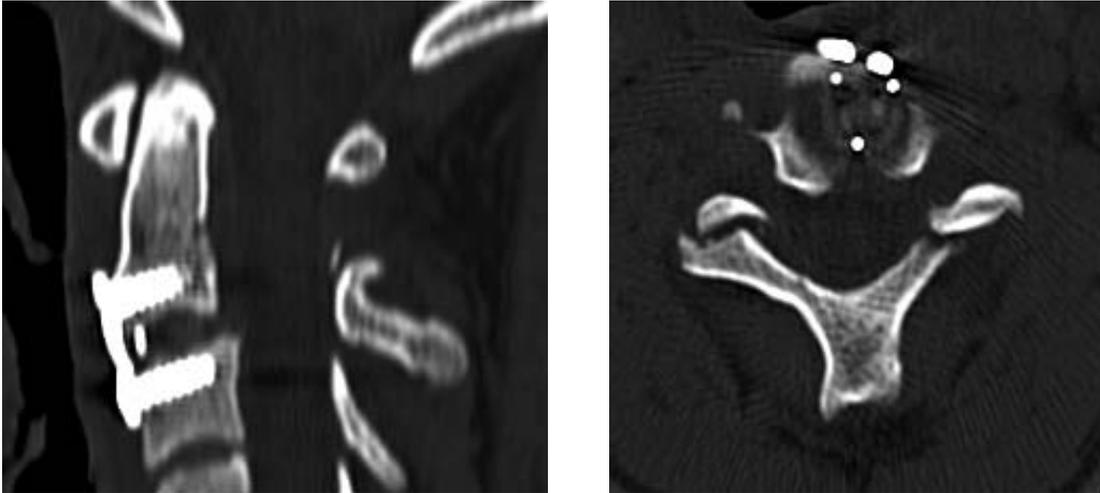
Больной госпитализирован в реанимационное отделение, где уложен в функциональном положении, произведено наложение системы скелетного вытяжения за теменные бугры весом 5 кг.

Диагноз уточнен при проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ) от 15.07.2017 г.: определяется уменьшение смещения С2 позвонка кпереди до  $\frac{1}{3}$  поперечника, соскальзывание его устранено, переломовывих дугоотростчатого сустава С2-С3, нарушение конгруэнтности в суставе С2-С3 слева, перелом дужки С2 позвонка и основания остистого отростка, перелом дужки С3 позвонка – без смещения (рис. 2). По классификации Levine и Edwards данное повреждение относится к типу III.

По поводу выявленной патологии в плановом порядке выполнено оперативное вмешательство 22.07.2019 г.: открытое вправление переломовывиха С2 позвонка, передняя дискэктомия С2-С3, межтеловой корпородез кейджем из

РЕЕК-пластика с аутокостью, передний спондилолизис металлической пластиной С2-С3.

Описание операции. Оперативное пособие выполнено под эндотрахеальным комбинированным многокомпонентным наркозом с искусственной вентиляцией легких, в положении на спине. Подчелюстным доступом произведен доступ к телам С2 и С3 позвонков и скелетированы передние поверхности тел позвонков, после чего обнаружено снижение межпозвоночного промежутка, множественные кровоизлияния в переднюю продольную связку с разрывами ее, повреждение с кровоизлияниями межпозвоночного диска С2-С3. При этом отмечено, что тело С2 позвонка выстоит кпереди. Произведена дискэктомия С2-С3 с резекцией задней продольной связки, которая также была с кровоизлияниями и разрывами, после чего зачищены замыкательные пластинки смежных тел позвонков кюреткой. При помощи петли Глиссона произведена тракция по оси позвоночника с вправлением вывиха С2 позвонка. В межпозвоночный промежуток подобран, а затем установлен кейдж из РЕЕК-пластика высотой 6 мм, наполненный аутокостью, взятой из остеофитов передненижнего края тела С2 позвонка, после чего уложена и установлена титановая пластина на переднюю поверхность тел С2-С3 позвонков под радиологическим контролем (рис. 3.), которая фиксирована двумя парами шурупов. Гемостаз производился по ходу операции. Послойное ушивание раны, асептическая повязка. Осложнений и кровопотери во время операции не было.



**Рис. 4.** СКТ-контроль после операции. Смещение тела С2 позвонка устранено. Ось позвоночника восстановлена. Положение металлоконструкции и межтелового импланта удовлетворительное.



**Рис. 5.** Рентген-контроль через 6 месяцев после операции. Положение имплантируемой конструкции удовлетворительное.

Больной вертикализирован на вторые сутки после удаления дренажей в жестком шейном ортезе. Отмечается значительное уменьшение болевого (ВАШ 0-1/10) и корешкового синдрома.

На контрольном СКТ-исследовании после операции (рис. 4.) стояние металлоконструкции и кейджа корректное, ось позвоночного столба восстановлена в полной мере, компрессия образований позвоночного канала устранена. Больной в стационаре получил стандартную терапию в послеоперационном периоде и выписан

через 12 дней после операции под наблюдение врача по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Пациенту через 6 месяцев произведен радиологический контроль в двух проекциях (рис. 5.), на котором изменения положения имплантируемой конструкции не обнаружено.

Через год после проведенного оперативного лечения на СКТ-контроле четко прослеживается сформированный спондилодез, сращение поврежденных структур заднего опорного комплекса С2 и С3 позвонков в правильном соотно-



**Рис. 6.** СКТ-контроль через год после операции. Сформированный костный блок (состоявшийся спондилодез указан стрелкой) – на уровне C2-C3 Положение металлоконструкции и межтелового импланта удовлетворительное.

шении (рис. 6.). Пациент не испытывает болевых ощущений, корешковая симптоматика отсутствует, в социальном плане – адаптирован в полном объеме.

Лечение переломов палача II-III типа остается спорным в выборе способа лечения. Одни авторы предлагают начинать с консервативных методов лечения, другие предпочитают оперативные. Наибольшее распространение получили методы задней фиксации, которые позволяют добиться надежной стабильности в ходе операции, но эти методики не исключают возникновения опасных осложнений и не воздействуют на травмированный диск, трудны в исполнении и требуют определенного хирургического опыта. Особый интерес приведенного клинического случая вызывает лечение перелома дужки C2 с одновременным переломовывихом в суставе C2-C3 (III тип, по классификации Effenendi, Levine и Edwards). Нам удалась ранняя закрытая репозиция у пациента методом скелетного вытяжения за теменные бугры, восстановление оси позвоночника, декомпрессия нервно-сосудистых образований позвоночного канала, а затем надежная стабилизация передним доступом. В процессе наблюдения за пациентом в течение года – сформирован надежный спондилодез, удалось добиться положительного рентгенологического и клинического результата.

## ВЫВОДЫ

Определение тактики лечения повреждений верхнешейного отдела позвоночника должно производиться дифференцированно, после детального выполнения всего комплекса диагностических мероприятий. Для точного определения характера поражения позвоночника и спинного мозга пострадавшим с травмой шейной локализации, помимо стандартной рентгенографии, необходимо выполнять СКТ-исследование, что позволяет получить более полные сведения о локализации костных отломков, повреждении межпозвонковых дисков, степени стеноза позвоночного канала. Лечебная тактика при переломе палача заключается в восстановлении нормальных топографо-анатомических соотношений между позвоночником и спинным мозгом. Выбор оперативного лечения в представленном случае был индивидуальным и последовательным, определялся характером и особенностями повреждения позвоночника: потребовалось выполнение скелетного вытяжения за теменные бугры, восстановление оси позвоночника, а затем стабилизация передним доступом. Своевременное и качественное проведенное оперативное лечение у пострадавшего с переломом палача III типа, адекватно избранное для этого вида повреждения, обеспечило благоприятный исход в ближайшем и отдаленном периодах.

**А.Н. Лихолетов**

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПАЛАЧА III ТИПА**

В статье приведен литературный обзор и описан успешный результат лечения методом стабилизации позвоночника передним доступом с предварительным скелетным вытяжением за теменные бугры у пациента с нестабильным травматическим листезом C2 позвонка (перелом палача) III типа, по классификации Effendi, Levine и Edwards. Для точного определения характера травмы костных и мягкотканых структур позвоночника и спинного мозга, помимо стандартной рентгенографии, было проведено СКТ-

исследование, что позволило получить полные сведения о локализации костных отломков и повреждении межпозвонкового диска. Оперативная комбинированная тактика лечения в представленном случае являлась индивидуальной, что позволило обеспечить благоприятный исход в ближайшем и отдаленном периодах.

**Ключевые слова:** травматический листез C2 позвонка, перелом палача, межтеловой спондилодез.

**A.N. Likholetov**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**CLINICAL CASE OF SURGICAL TREATMENT OF TYPE III HANGMAN'S FRACTURE**

The article provides a literature review and describes the successful result of treatment by anterior approach to spine stabilization with preliminary skeletal extension behind the parietal tubercles in a patient with unstable traumatic C2 vertebra listhesis (hangman's fracture) type III according to the classification of Effendi, Levine and Edwards. In order to accurately determine the nature of trauma to the bone and soft tissue structures of the spine and spinal cord, in addition to standard radiography, a CT

study was conducted, which allowed us to obtain complete information about the localization of bone fragments and damage to the intervertebral disc. The operative combined treatment strategy in the presented case was individual, which allowed to ensure a favorable outcome in the near and long-term periods.

**Key words:** traumatic C2 vertebra listhesis, hangman's fracture, interbody fusion.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Некрасов М.А., Некрасов А.К., Крылов В.В, Гринь А.А. Лечение больных с травматическим спондилолистезом C2 позвонка. Нейрохирургия. 2005; 2: 20-26.
2. Губин А.В., Бурцев А.В., Рябых С.О. Задняя фиксация переломов палача. Хирургия позвоночника. 2014; 4: 15-19.
3. Triggs KJ, Ballock RT, Lee TQ, et al. The effect of angled insertion on halo pin fixation. Spine. 1989; 14: 781-783.
4. Луцик А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. Новосибирск, 1998. 557.
5. Duggal N., Chamberlain R.H., Perez-Garza L.E. et al. Hangman's fracture: a biomechanical comparison of stabilization techniques. Spine. 2007; 32: 182-187.
6. Effendi B., Roy D., Cornish B. et al.. J. Bone Joint Surg. Br. 1981; 63: 319-327.
7. Levine A.M., Edwards C.C. The management of traumatic spondylolisthesis of the axis. J. Bone JointSurg. Am. 1985; 67: 217-226.
8. Полищук Н.Е., Корж В.Я., Фищенко В.Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга. Киев, 2001. 388.
9. Marotta T.R., White L., Ter Brugge K.G. et al. An unusual type of hangman's fracture. Neurosurgery. 1990; 26: 848-851.
10. Vaccaro A.R., Madigan L., Bauerle W.B. et al. Early halo immobilization of displaced traumatic spondylolisthesis of the axis. Spine. 2002; 27: 2229-2233.
11. Рерих В.В., Жеребцов С.В. Хирургическое лечение повреждений С2. Хирургия позвоночника. 2004; 3: 20-25.
12. Boos N., Aebi M. Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment. Springer; 2008. 1165.

**REFERENCES**

1. Nekrasov M.A., Nekrasov A.K., Krylov V.V, Grin' A.A. Lechenie bol'nykh s travmaticheskim spondilolistezom S2 pozvonka. Neurokhirurgiya. 2005; 2: 20-26 (in Russian).
2. Gubin A.V., Burtsev A.V., Ryabykh S.O. Zadnyaya fiksatsiya perelomov palacha. Khirurgiya pozvonochnika. 2014; 4: 15-19 (in Russian).
3. Triggs KJ, Ballock RT, Lee TQ, et al. The effect of angled insertion on halo pin fixation. Spine. 1989; 14: 781-783.
4. Lutsik A.A., Ratkin I.K., Nikitin M.N. Kraniovertebral'nye povrezhdeniya i zabolevaniya. Novosibirsk, 1998. 557 (in Russian).
5. Duggal N., Chamberlain R.H., Perez-Garza L.E. et al. Hangman's fracture: a biomechanical comparison of stabilization techniques. Spine. 2007; 32: 182-187.
6. Effendi B., Roy D., Cornish B. et al.. J. Bone Joint Surg. Br. 1981; 63: 319-327.
7. Levine A.M., Edwards C.C. The management of traumatic spondylolisthesis of the axis. J. Bone JointSurg. Am. 1985; 67: 217-226.
8. Polishchuk N.E., Korzh V.Ya., Fishchenko V.Ya. Povrezhdeniya pozvonochnika i spinnogo mozga. Kiev, 2001. 388 (in Russian).
9. Marotta T.R., White L., Ter Brugge K.G. et al. An unusual type of hangman's fracture. Neurosurgery. 1990; 26: 848-851.
10. Vaccaro A.R., Madigan L., Bauerle W.B. et al. Early halo immobilization of displaced traumatic spondylolisthesis of the axis. Spine. 2002; 27: 2229-2233.
11. Rerikh V.V., Zherebtsov S.V. Khirurgicheskoe lechenie povrezhdenii S2. Khirurgiya pozvonochnika. 2004; 3: 20-25 (in Russian).

13. Mangione P., Courant C., Vital J.-M. et al. Fractures des pedicules de l'axis: a propos d'une serie homogende 100 cas. *Rachis*. 1990; 5: 375-383.
14. Бурцев А.В., Губин А.В. Выбор метода стабилизации при травмах шейного отдела позвоночника. *Гений ортопедии*. 2017; 23; 2: 140-146. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-140-146.
15. Resnick Daniel K., Lapsiwala Samir, Trost Gregory R. Anatomic suitability of the C1-C2 complex for pedicle screw fixation. *Spine*. 2002; 27: 1494-1498.
16. Masashi Neo, Mutsumi Matsushita, Yasushi Iwashita et al. Atlantoaxial transarticular screw fixation for a high-riding vertebral artery. *Spine*. 2003; 28 (7): 666-670.
17. Resnick Daniel K., Lapsiwala Samir, Trost Gregory R. Anatomic suitability of the C1-C2 complex for pedicle screw fixation. *Spine*. 2002; 27: 1494-1498.
18. Herkowitz H.N. *The Spine*. 6th Edition. Elsevier Saunders. 2011; 2020.
12. Boos N., Aebi M. *Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment*. Springer; 2008. 1165.
13. Mangione P., Courant C., Vital J.-M. et al. Fractures des pedicules de l'axis: a propos d'une serie homogende 100 cas. *Rachis*. 1990; 5: 375-383.
14. Burtsev A.V., Gubin A.V. Vybor metoda stabilizatsii pri travmakh sheinogo otdela pozvonochnika. *Genii ortopedii*. 2017; 23; 2: 140-146. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-140-146 (in Russian).
15. Resnick Daniel K., Lapsiwala Samir, Trost Gregory R. Anatomic suitability of the C1-C2 complex for pedicle screw fixation. *Spine*. 2002; 27: 1494-1498.
16. Masashi Neo, Mutsumi Matsushita, Yasushi Iwashita et al. Atlantoaxial transarticular screw fixation for a high-riding vertebral artery. *Spine*. 2003; 28 (7): 666-670.
17. Resnick Daniel K., Lapsiwala Samir, Trost Gregory R. Anatomic suitability of the C1-C2 complex for pedicle screw fixation. *Spine*. 2002; 27: 1494-1498.
18. Herkowitz H.N. *The Spine*. 6th Edition. Elsevier Saunders. 2011; 2020.

УДК 81'276.6  
DOI: 10.26435/UC.V0I4(37).622

S.Y. Taneva

Medical University, Sofia, Bulgaria

## MEDICAL DISCOVERIES, DISEASES AND SYNDROMES IN EPONYMOUS TERMINOLOGY (BASED ON ENGLISH, RUSSIAN AND BULGARIAN MEDICAL DISCOURSE)

There are characteristics, qualities of linguistic unit (word or phrase) in scientific text on the basis of which it can be identified as a scientific term. They are perceived as requirements which, despite being idealized to a certain extent, outline general terminological norm and find concrete manifestations in actual terminological norms of each scientific or technical field. Therefore, such characteristics are defined as *scientific term parameters (fig.)*.

1. *Unambiguity* – In all definitions of scientific term the association of terms with scientific concepts is emphasized. An obligatory requirement for this connection is that it should be unambiguous – each term is supposed to mean one scientific concept and each scientific concept needs to be expressed within one term. In medical terminology, the problem of unambiguity is solved by means of Latin nomenclature, which provides a unique name in Latin for each medical organ, disease, syndrome, symptom, technology, instrumentarium, etc.

2. *Accuracy* – This parameter refers to the relationship between the term name and terminological meaning. The term name should reflect the essence of concept as accurately and completely as possible and, simultaneously, define it most clearly. Hence it is advisable construction of the term name to be logical.

3. *Brevity* – Term needs to be short but this requirement cannot be followed consistently. In today's medical terminology, the term word combinations constitute a large proportion as there are very long terminological units. Thus the essence of the concept is expressed more completely.

4. *Systematicity* – Term systematicity means the selection of such a form that puts it in a certain relation to the other terms in the respective terminological subsystem. This is a requirement for the linguistic form to express classification conceptual features.

5. *Grammatical correctness* – Terms adopt the norms for phonetic and grammatical correctness of the relevant literary language. In association with

this parameter it is important to specify which morphological and syntactic structures in the terminological word combinations are subject or not subject to standardization.

6. *Stylistic neutrality* – Terms are not carriers of expression but only name concepts without introducing additional stylistic nuance. Therefore, as a rule, they do not have connotative meanings.

7. *Word formation* – Term should have the capacity to form derivative words – from the basis of a term to form another one.

### PURPOSE AND OBJECTIVES OF THE STUDY

In addition to the aforementioned parameters, scientific term is a unit of specialized communicative act. This necessitates the following objectives we have set ourselves in the current research:

1. To consider medical terminology on a pragmatic level.

2. To outline multidimensionality of medical domain.

3. To determine the specificity of medical eponymous term.

4. To make a general characteristic of the selected eponymous terms in the medical discourse of English, Russian and Bulgarian academic languages in terms of terminological semantics.

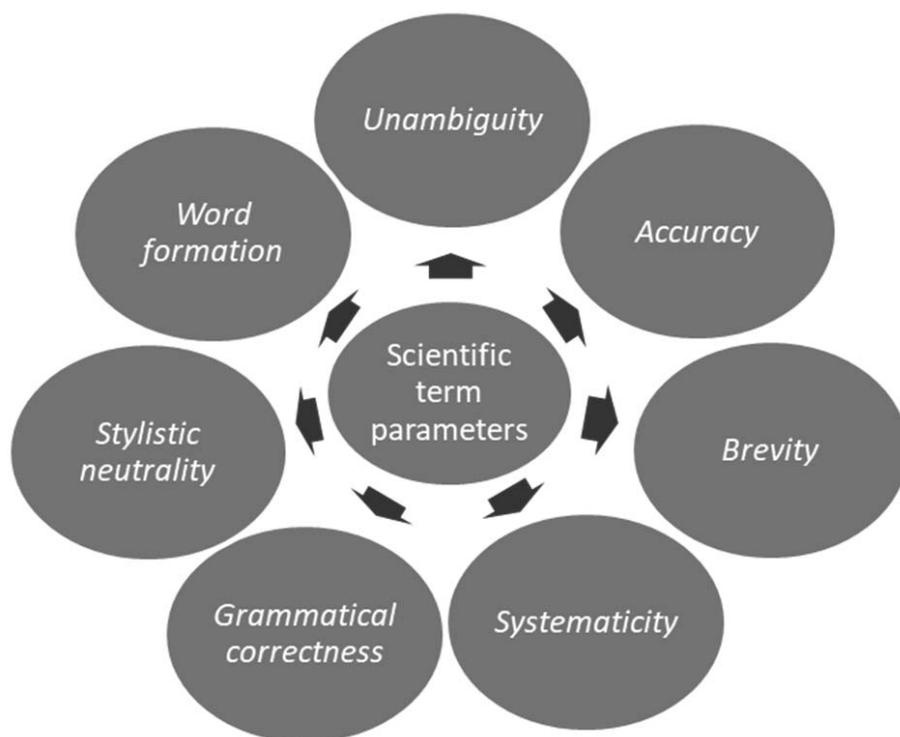
5. To direct the present research a) to foreign language terminological training at medical universities; b) to giving lectures and conducting seminars on general linguistics and applied terminology issues; c) to expanding the linguistic medical competence of medical students and professionals.

### MATERIALS AND METHODS

The objectives of the study led to the inclusion of *English, Russian and Bulgarian medical eponymous terminology in the field of science, mythology and li-*

© S.Y. Taneva, 2020

© Университетская Клиника, 2020



**Fig.** Scientific term parameters

*terature*. The terminological units have been collected at random from monographs, articles, textbooks, terminological dictionaries, encyclopedias, reference books, Internet catalogues, etc. *Thirty (30) compound eponymous terms* (including all translation equivalents in the three languages) have been discussed.

The realization of the present research is due to the application of the following methodology:

1. Method of definition analysis;
2. Method of conceptual integration;
3. Method of cognitive analysis;
4. Method of eponymous modelling; 5. Etymological method of analysis.

## RESULTS AND DISCUSSION

On a pragmatic level, medical terminology studies the ability of participants in the communicative act to exchange information successfully at a higher level. In this regard, various studies have been done in specialized language, namely, on interactions between different groups of users in a given specialized context [8, 11]; outlining the parameters of the specialized contexts for modelling [6, 7]; specialized text analyzes [4, 9]; terminological variability [2, 5].

In specialized medical communication, pragmatic dimensions include: sender's view of life and expectations; knowledge shared by the participants in times of communicative act; communica-

tive purposes of both oral and written texts; factors that make the recipient interpret the text in a certain way; facts about social and academic institutions where events generate specialized texts (for instance, a conference on nanotechnology in medicine where the results are presented within the particular field of knowledge).

Hence is the didactic aspect of the present study. Medical terminology, respectively the eponymous terms (which are the subject of current study), is a must in the teaching of biomedical disciplines in order to conceptualize medical knowledge, as the term name focuses on the meaning of the real anatomical object or medical condition and is the first starting point for understanding its essence. The discussion and clarification of the origin, structure and meaning of medical terms and terminological elements is an important component in learning process at medical universities that allows to comprehend medical information with the aid of native language (for students being taught in their native country) and the working academic language (for foreign students).

In particular, at Medical University – Sofia, Bulgaria, the training process in medical terminology is conducted in Bulgarian, English, Russian, German and French depending on the faculty, level and duration of the terminological language course. Most of the training is mandatory. Optional terminology language courses are available, as well. Such

courses provide the appropriate number of credits for each student. The importance of English, Russian and Bulgarian for medical education in Bulgaria determined our language choice for the present research.

In addition, the idea that the medicine domain can be projected simultaneously on many other domains is the basis for the concept of *multidimensionality of specialized medical lexis* [1, 3, 10]. Domains where medical terminology has already been introduced are, as follows: ecology, economics, politics, computer technology, automotive engineering, etc. In computer technology, the patient is the computer, the disease is a virus and the computer specialist is in his capacity as a doctor who is expected to determine the type of virus (diagnose it) and to determine the way for its removal (carry out treatment until complete recovery). In politics, such a statement – “The coronavirus has unleashed one of the biggest plagues in today’s society” shows how the medical frame “plague” reaches the domain of politics.

Furthermore, medical terminology, by means of the *eponymous terms*, freely enters the fields of names of great scientists – discoverers, mythological and literary characters. “*Eponym*” comes from Greek word “*eponymos*” (“*epi*” – upon + “*onima*” – name) and means “giving his name”. The demand for the presence of eponymous terms in medicine is determined by the denotative function they perform. They name pathological conditions – diseases and syndromes – for which science does not have a name yet. However, eponyms vary in different languages and due to their mnemonic nature, complicate the process of learning medical terminology. Therefore, they are often replaced by descriptive terms. The *encyclopedic informational volume* of the eponymous terms and *expressiveness* is what makes them so unique.

### **The greatest minds of science eponyms**

In the present study we will consider two eponyms in English, Russian and Bulgarian academic languages, named after scientists and doctors who immortalize their names by means of the discoveries they make. For some of them, science is a relatively short episode at the beginning of their professional careers, while others dedicate their entire lives to fundamental science, winning the Nobel Prize.

**1. Call-Exner bodies/тельца Колла-Экснера/тельца на Кол-Екснер** – Call-Exner bodies is the eponymous term name given to small follicular structures seen in granulosa cell tumours (GCTs), as they resemble the immature follicles first described by Call and Exner in the ovaries of rabbits in 1875. GCTs are rare sex cord stromal tumours of the ovary often secreting oestrogen and appearing as rosettes

of granulosa cells surrounding an eosinophilic material. Call-Exner bodies are the hallmark of GCTs, occurring in 30 – 60% of cases. They are small follicle-like structures that punctuate the sheet-like arrangement of the tumour cells. Call-Exner bodies can be detected by immuno-histological staining with inhibin and fine-needle aspiration cytology.

The considered pathological entity is named after Emma Call – one of the first woman doctors in the USA and the first one elected as a member of the Massachusetts Medical Society. She worked in the field of obstetrics for 40 years. The great physician described Call-Exner bodies in collaboration with Sigmund Exner, Austrian physiologist and psychologist and her mentor. Sigmund Exner is remembered for his important contributions to comparative physiology and brain research. In addition to Call-Exner bodies, other medical eponyms such as *Exner’s nerve*, *Exner’s plexus* and *Exner’s area* (an area within the brain allowing for writing function) are linked to his name.

**2. Curie unit of radioactivity/единица измерения радиоактивности кюри/единица за радиоактивност кюри** – Curie (Ci) is an extrasystem unit for radioactivity. It is defined as  $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ decays per second}$ . This eponymous term immortalizes the name and incredible story of the “radioactive” woman – scientist Marie Curie. Marie and Pierre Curie (her husband) were completely devoted to each other and science. Initially they worked on separate projects but Pierre frequently assisted Marie. Soon she was intrigued by Henry Baccarel’s discovery, a French physicist, who found that uranium emits rays different from the X-rays that Wilhelm Röntgen discovered. Curie began conducting her own experiments with uranium and found that the rays it emitted were constant regardless of the condition and shape of uranium. She published a theory asserting that the rays came from the atomic structure, naming the revolutionary idea of radioactivity and thus, giving rise to a new field in physics. Marie Curie became the first scientist to receive two Nobel Prizes in physics and chemistry – in physics (1903), together with her husband and Baccarel for their work on radioactivity, and in chemistry (1911) for her discovery of radium and plutonium. Marie Curie is also the first woman professor in the history of Sorbonne.

### **The mythology eponyms**

The two mythological eponyms identified in the current study provide the complex realities of neurological disorder and chronic venous disease with a mythological dimension.

**1. Syringomyelia/сирингомиелия/сирингомиелия** – It is a rare progressive neurological disorder characterized by the formation of cavities in the spinal cord. The disorder is named after Syrix (a

nymph) that was in love with Pan (a satyr). Running away from him, Syrinx reached a river bank, begged the water gods to save her, giving her another image. When Pan tried to reach her, he embraced the swamp reeds into which Syrinx had been turned. Then he made a multi-barrel flute from the hollow reed stems and named it after his beloved – the nymph Syrinx. Presently this musical instrument is known as pan flute.

Syringoma is a rare benign tumor most often localized in the eyelid area, originating from the tubules of sweat glands, characterized microscopically by their cavity-tubular structure. Along with motor disorders, there is a disorder of sweating – a decrease or absence of sweat.

2. *Caput Medusae/голова медузы/главата на медуза* – This eponymous term is named after Medusa – one of the three monstrous Gorgons, depicted as winged females with living snakes instead of hair. After a love affair with Poseidon, Medusa was punished by Athens turning her hair into snakes. *Caput Medusae* is varicose dilated paraumbilical veins in portal hypertension. The main symptom is a network of enlarged, visible, painless, wrinkled subcutaneous veins around the abdomen. From a distance, it might look like a black or blue bruise. It is often a sign of an underlying condition, usually liver disease. Nowadays *Caput Medusa* is rare due to improved methods for diagnosing liver disease in its earlier stages.

### **The literary eponyms**

In the field of literature two eponymous terms in English/Russian/Bulgarian medical discourse have been selected reflecting psychiatric syndromes.

1. *Rapunzel syndrome/ Синдром Рапунцель/ синдром на Рапунцел* – Golden-haired Rapunzel from the fairy tale of the Brothers Grimm, imprisoned in an impregnable tower by the fault of an evil sorceress, once dropped her thick long hair through the window so that the prince could climb up, like a ladder, and save his beloved.

Named after the fairytale heroine, Rapunzel syndrome is an extremely rare condition. Patients usually experience an uncontrollable desire to pluck hair (*trichotillomania/ трихотилломания/ трихотиломания*) and ingest it (*trichophagia/ трихофагия/ трихофагия*). As a result, a large amount of tangled hair accumulated in the stomach leading to the formation of *trichobezoar/ трихобезоар/трихобезоар* (a foreign body composed of hair or hair tumor). In shape, such a tumor resembles a ball with a long tail. The rare cases in which trichobezoar continues in small intestine (similar to a rope) are known among surgical

community as Rapunzel syndrome. Traditionally it is believed that women are much more susceptible to Rapunzel syndrome than men. People with intellectual disabilities or some types of mental disorders are generally at increased risk of developing such a syndrome. In most cases, surgery remains the most effective method for removing the hair tumor. In addition, hair formation can also be dissolved upon the influence of chemicals or broken up into small components using a laser.

2. *Cinderella syndrome/ синдром Золушки/ синдром на Пепеляшка* – Inversely proportional to the fame of another fairy-tale heroine – Cinderella – is that of the eponymous psychiatric syndrome. In fact it is a fairy-tale disease with non-fabulous consequences. Such medical condition describes a personality disorder characterized by a fear of independence and an unconscious desire for someone else to take care of you. Those suffering from Cinderella syndrome remain forever waiting for the prince to solve their problems.

Adopted children and those from different marriages most frequently suffer from this disease and make up scary stories about how they were abused by their stepmothers or stepfathers. Some psychologists suggest that in many cases there is a discriminatory attitude towards such children and this may be due to the lack of connection between mother-father and children. Cinderella syndrome is also associated with females who have developed complexes that make them emotionally dependent on males. They simply need a man by their side. No matter how successful they are in their career and life, they do not feel complete without a partner. Such women tend to be anxious, insecure and with low self-esteem.

## **CONCLUSIONS**

1. Availability of an expanded medical eponymous terminological fund in science, mythology and literature has been indicated.

2. Applied and didactic aspects of medical eponymous lexis have been proved. Medical eponymous term has a high encyclopedic informative value for both students and professionals.

3. Scientific term parameters are, as follows: a) Unambiguity; b) Accuracy; c) Brevity; d) Systematicity; e) Grammatical correctness; f) Stylistic neutrality; g) Word formation.

4. Medical terminology “invades” a number of areas: politics, ecology, computer technology, economics, literature, mythology, etc. This determines its multidimensionality.

**С.Й. Танева**

*Медицинский Университет, София, Болгария*

**МЕДИЦИНСКИЕ ОТКРЫТИЯ, ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ В ЭПОНИМНОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ (НА ОСНОВЕ АНГЛИЙСКОГО, РУССКОГО И БОЛГАРСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ДИСКУРСА)**

В данном исследовании обсуждаются тридцать эпонимных медицинских терминологических единиц, названных в честь великих ученых, врачей, мифологических и литературных персонажей. Эпонимные термины представлены в английском, русском и болгарском медицинском дискурсе. Сделаны краткие медицинские описания конкретного открытия, заболевания или синдрома. Дается информация о личности, в честь которого назван эпонимный термин. Выявлены основные параметры научного термина: а) Однозначность; б) Точность; в) Краткость; г) Системность; д) Грамматическая правильность; е) Стилистический нейтралитет; ж) Словообразование. Особое

внимание уделяется специфике медицинского эпонимного термина, его энциклопедической информативности и дидактическому аспекту в процессе преподавания специализированной медицинской лексики в медицинских университетах. Выделяется „инвазивность“ медицинского домэйна в ряде других областей: политика, компьютерные технологии, экономика, автомобильное инженерное дело, экология и т.д. (на основе конкретных примеров).

**Ключевые слова:** английский / русский / болгарский эпонимный термин, медицинская эпонимная терминология, открытие, заболевание, синдром.

**S.Y. Taneva**

*Medical University, Sofia, Bulgaria*

**MEDICAL DISCOVERIES, DISEASES AND SYNDROMES IN EPONYMOUS TERMINOLOGY (BASED ON ENGLISH, RUSSIAN AND BULGARIAN MEDICAL DISCOURSE)**

Thirty medical eponymous terminological units named after great scientists, physicians, mythological and literary characters have been debated in the current study. The eponymous terms are presented in English, Russian and Bulgarian medical discourse. Brief medical descriptions of the particular discovery, disease or syndrome have been made. Information is given about the person after whom the eponymous term is named, as well. The basic parameters of scientific term are identified: a) Unambiguity; b) Accuracy; c) Brevity; d) Systematicity; e) Grammatical correctness; f) Stylistic neutral-

ity; g) Word formation. Special attention is paid to the specifics of medical eponymous term, its encyclopedic informative volume and didactic aspect regarding the teaching process of specialized medical vocabulary at medical universities. Medical domain “invasion” is highlighted in a number of other domains: politics, computer technology, economics, automotive engineering, ecology, etc. (based on specific examples).

**Key words:** English/Russian/Bulgarian eponymous term, medical eponymous terminology, discovery, disease, syndrome.

**REFERENCES**

1. Bowker, L. Multidimensional classification of concepts and terms. In S. E. Wright and G. Budin (eds.). Handbook of Terminology Management. Philadelphia/Amsterdam: John Benjamins. 1997; 131-143.
2. Bowker, L. & Hawkins, S. Variation in the organization of medical terms. Exploring some motivations for term choice. Terminology. 2006; 12 (1): 79-110.
3. Bowker, L. & Meyer, I. Beyond 'textbook' concept systems: handling multidimensionality in a new generation of term banks. In K.D. Schmitz (ed.), TKE'93: Terminology and Knowledge Engineering, Frankfurt: Indeks. 1993; 123-137.
4. Darian, S. The language of classifying in introductory science texts. Journal of Pragmatics. 1997; 27: 815-839.
5. Freixa, J. Causes of denominative variation in terminology: A typology proposal. Terminology. 2006; 12 (1): 51-77.
6. Gero, J. S. & Smith, G. J. Context and design agents. In B. Kokinov, D. C. Richardson, T. R. Roth-Berghofer and L. Vieu (eds). Modeling and Using Context. Berlin/Heidelberg: Springer. 2007; 220-233.
7. Kerremans, K. et al. Application oriented terminography in financial forensics. Terminology. 2005; 11 (1): 83-106.
8. Lehtinen, E. Merging doctor and client knowledge: On doctors' ways of dealing with clients' potentially discrepant information in genetic counseling. Journal of Pragmatics. 2007; 39: 389-427.
9. Meyer, I., Bowker, L. & Eck, K. COGNITERM: An experiment in building a knowledge-based term bank. In Proceedings of Euralex '92. Tampere: Finland. 1992; 159-172.
10. Meyer, I. & Mackintosh, K. Refining the terminographer's concept analysis methods: how can phraseology help? Terminology. 1996; 3 (1): 1-26.
11. Vickers, C.H. Language competence and the construction of expert-novice in NS-NNS interaction. Journal of Pragmatics. 2009; 42 (1): 116-138.

УДК 378.147:615  
DOI: 10.26435/UC.V0I4(37).625

**С.В. Налётов, Н.В. Коньшева, Я.Ю. Галаева, И.А. Сидоренко, О.С. Налётова,  
Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский, Э.Л. Белевцова**

ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЕТНОСТНОГО ПОДХОДА В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА НА КАФЕДРЕ ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Основная цель образования – подготовка квалифицированного специалиста соответствующего уровня и профиля, конкурентоспособного на рынке труда, компетентного, свободно владеющего своей профессией и ориентированного в смежных областях деятельности, готового к постоянному профессиональному росту, социальной и профессиональной мобильности. В течение последнего десятилетия основной педагогической стратегией высшего медицинского образования является компетентностный подход в подготовке специалиста. Последовательная реализация компетентностного подхода предполагает системную модернизацию всех составляющих образовательного процесса. В утвержденных в 2019 г. новых компетентностно-ориентированных государственных образовательных стандартах высшего профессионального образования в Российской Федерации по специальностям додипломного медицинского и фармацевтического образования «компетенция» определяется как способность применять знания, умения и личностные качества для успешной деятельности в определенной области [7]. Таким образом, основой компетентностного подхода являются те же элементы, на которых основывалось получение квалификации, но к ним добавляется способность с учетом личностных качеств применять полученные навыки, умения, знания в своей деятельности [4, 6]. Цель перестройки образования – обеспечить подготовку не ремесленников, способных грамотно выполнять узкий набор операций, а профессионалов, обладающих профессиональным мышлением, готовых всесторонне проявлять свои знания, креативные способности. Современный фармацевтический рынок представляет собой активно развивающийся бизнес, определяющий высокие требования к подготовке конкурентоспособных кадров. Наблюдается повышение зависимости эф-

фективности деятельности аптечной организации от её внутреннего потенциала, основу которого составляет фармацевтический персонал [5]. Качество и доступность фармацевтической помощи населению определяется также уровнем сформированности профессионально важных качеств провизора, под которыми понимают профессиональные, личностные, инновационные качества, влияющие на эффективность его труда. Фармацевтическая помощь заключается не только в лекарственном обеспечении населения. Ее главной задачей является содействие безопасному применению лекарственных средств, особенно при реализации безрецептурных лекарственных средств в аспекте «ответственного самолечения». В соответствии с новой парадигмой фармацевтической практики провизоры-рецептары должны обладать знаниями и навыками, необходимыми для рационального консультирования пациентов [1, 9].

В связи с утверждением в конце июля 2017 г. новых компетентностно-ориентированных государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования по специальностям додипломного медицинского и фармацевтического образования [2] перед нашей кафедрой возникла необходимость в кратчайшие сроки внести соответствующие изменения в организацию и методическое обеспечение учебного процесса. Были разработаны списки компетенций, которые проверяются на практически-ориентированном экзамене по преподаваемым дисциплинам, внесены изменения в учебные программы и в комплекс учебно-методических материалов (методические указания для студентов, методические рекомендации

---

© С.В. Налётов, Н.В. Коньшева, Я.Ю. Галаева,  
И.А. Сидоренко, О.С. Налётова, Т.А. Твердохлеб,  
М.М. Алесинский, Э.Л. Белевцова, 2020  
© Университетская Клиника, 2020

для преподавателей, обучающие задания, средства контроля и т.д.); создан банк тестов, ситуационных задач и других средств контроля [8], разработаны наборы материалов для проведения государственного экзамена по клинической фармакологии.

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии формирует эти компетенции у студентов-фармацевтов на протяжении 3 курсов. В течение двух семестров изучения фармакологии на 3 курсе (всего 324 ч.) у студентов формируются компетенции, связанные со способностью различать группы и отдельные лекарственные препараты (в том числе генерические), их фармакодинамику. Преподают основы рецептуры для реализации возможности расчёта и оценки доз лекарственных средств.

В ходе изучения на 4 курсе клинической фармакологии (252 ч.) и фармакотерапии (108 ч.) на 5 курсе обучения у студентов формируются профессиональные компетенции выпускника-провизора: способность к оказанию консультативной помощи медицинским работникам и потребителям лекарственных препаратов в соответствии с инструкцией по применению лекарственных средств. Для этого следует знать фармакокинетику основных групп лекарственных препаратов, принципы фармакотерапии основных патологических состояний; уметь прогнозировать эффективность и безопасность фармакотерапии; владеть методами оценивания и прогнозирования результатов лекарственного взаимодействия, методами выявления положительных и нежелательных лекарственных реакций; прогнозировать риск развития побочных эффектов лекарственных препаратов.

С учетом перехода на новый учебный план ведется подготовка к преподаванию новой дисциплины «Фармацевтическое информирование».

Эта дисциплина должна сформировать у выпускника фармацевтического факультета знания по ряду вопросов: особенности применения и хранения лекарственных препаратов в домашних условиях, особенности применения лекарственных средств среди пациентов разного возраста. На практических занятиях должны быть сформированы умения грамотного фармацевтического консультирования при отпуске как рецептурных, так и безрецептурных лекарственных средств.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существует более широкое понимание консультативной помощи провизора, которая определяется как «фармацевтическая опека» и обозначает комплекс взаимодействия провизора

и пациента, провизора и врача в течение всего периода лекарственной терапии. Провизор оказывает консультативную помощь медицинским работникам и потребителям лекарственных средств. Работник первого стола консультирует население по вопросу правильного хранения и утилизации ЛС в домашних условиях; разъясняет способы коррекции побочных реакций ЛС и их профилактики; осуществляет замену отсутствующих в аптеке ЛС их аналогами с учетом лекарственной формы и противопоказаний к назначению. Он должен уметь использовать информацию об ЛС в инструкциях по медицинскому применению, листках-вкладышах, на первичной и вторичной упаковках, а также протоколы фармацевтического консультирования, быть готовым к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины и др. Таким образом, проведение фармацевтической консультации невозможно без развития ключевой компетенции – способности и готовности оказывать консультативную помощь населению по вопросам применения и совместимости лекарственных средств [1, 5].

Ряд профессиональных компетенций формируется в ходе изучения фармакотерапии. Приобретенные знания об особенностях этиологии и патогенеза основных форм патологии дают студентам обоснование подходов к этиотропному, патогенетическому и симптоматическому лечению и профилактике заболеваний. Фармацевтическое консультирование при реализации безрецептурных лекарственных средств в рамках «ответственного самолечения» включает подбор лекарственного препарата для симптоматического лечения на основе основных форм патологии, а также выявление симптомов, требующих обязательного обращения к врачу, а в некоторых случаях и оказания первой помощи в торговом зале аптечной организации при неотложных состояниях у посетителей до приезда бригады скорой помощи [7].

Формирование вышеуказанных компетенций целесообразно проводить в условиях деятельности студента, максимально приближенных к профессиональной среде. Производственная практика по клинической фармакологии и фармакотерапии в условиях аптеки представляет собой один из эффективных инструментов развития базовых компетенций студента фармацевтического факультета в условиях выхода студента из «зоны комфорта» (привычная поддерживающая среда в стенах университета) с полным погружением в профессионально-ориентированную среду непосредственно на рабочем месте. При этом освоение фармацевтиче-

ского консультирования является первоочередной задачей. Фармацевтическая консультация при отпуске рецептурного и безрецептурного ЛС, назначенного врачом, включает информирование о способе применения, условиях хранения, возможных нежелательных эффектах, времени наступления эффекта.

К сожалению, из рабочего плана подготовки специалистов-провизоров в ДонНМУ в настоящее время изъята такая дисциплина, как фармацевтическая опека, а также производственная практика по клинической фармакологии.

Именно они позволяют наилучшим образом сформировать у студентов такие компетенции: обеспечение безопасности фармакотерапии, генерической замены; представление о ключевых отличиях препаратов внутри фармакологической группы, основных показаниях к применению и противопоказаниях, профилактике возможных нежелательных эффектов фармакотерапии. Поэтому нам приходится формировать у студентов компетенции, связанные с фармацевтической опекой посетителей аптек, на практических занятиях по клинической фармакологии и фармакотерапии в ходе решения ситуационных задач и обсуждения материала изучаемых тем.

Особое внимание уделяется формированию компетенции самостоятельной и самообразовательной работы студентов, поскольку подготовка квалифицированных работников, готовых к постоянному профессиональному росту, невозможна без умения применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач, умения учиться, повышать свою квалификацию и работать самостоятельно. С этой целью на кафедре используются эффективные формы самостоятельной работы: написание рефератов, подготовка докладов с мультимедийной иллюстрацией, оформление тематических стендов. Не менее 60% рабочего времени практического занятия отводится на самостоятельную контролируемую работу учащихся в виде выполнения обучающих заданий. Доступные для студентов темы рабочей программы предлагаются для самостоятельного изучения с помощью подготовленных кафедрой методических материалов, разработанных учебно-методических пособий. В рабочих программах отводятся часы на самостоятельную внеаудиторную контролируемую рабо-

ту студентов: 112 часов по фармакологии, 40 часов по клинической фармакологии и 56 часов по дисциплине «Фармакотерапия. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных средств». Результаты этой работы мы проверяем в ходе итогового модульного контроля, а также государственного экзамена.

С целью формирования индивидуализированных обучающихся сред в виде сетевого ресурса в 2014 году в Донецком национальном медицинском университете им. Горького создана «Интерактивная обучающая среда» (ИОС), развернутая на базе платформы Moodle. Каждый обучающий курс включает как учебно-методические материалы (календарно-тематические планы, методические пособия, мультимедийные презентации лекций), так и материалы для самостоятельной подготовки студентов (перечень вопросов по теме, алгоритм последовательности ее изучения, рекомендованную литературу, краткое изложение содержания темы, наборы тестов для самоконтроля исходного и итогового контроля знаний ее материала) [8]. Таким образом, роль преподавателя изменяется: акцент в его деятельности смещается с традиционно контролирующей роли на функцию организации и управления самообразовательной деятельностью учащихся.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В информационном обществе, где знания, профессионализм играют решающую роль, результативность системы образования становится ключевым фактором развития общества. Проводимая на кафедре фармакологии и клинической фармакологии работа позволяет обеспечить компетентный подход в формировании высококвалифицированных конкурентоспособных специалистов-провизоров, обучающихся на очном и заочном отделениях фармацевтического факультета ДонНМУ. С целью повышения результатов формирования компетенций специалистов этого профиля в плане освоения фармацевтического консультирования и приближения к требованиям международных стандартов высшего образования было бы целесообразным возобновить преподавание дисциплины «Фармацевтическая опека» и производственную практику по клинической фармакологии.

*С.В. Налёттов, Н.В. Коньшева, Я.Ю. Галаева, И.А. Сидоренко, О.С. Налёттова, Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский, Э.Л. Белевцова*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЕТНОСТНОГО ПОДХОДА В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА НА КАФЕДРЕ ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

В статье показана роль кафедры фармакологии и клинической фармакологии ДонНМУ в формировании компетенций выпускников фармацевтического факультета. Определены функции самообразования студентов как средства формирования

профессионально-личностной компетенции будущего специалиста-провизора.

**Ключевые слова:** кафедра фармакологии и клинической фармакологии, профессиональные компетенции, выпускник-провизор.

*S.V. Nalyotov, N.V. Konysheva, Y.Y. Galayeva, I.A. Sidorenko, O.S. Nalyotova, T.A. Tverдохлеб, M.M. Alesinsky, E.L. Belevtsova*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**APPLICATION THE COMPETENCE APPROACH TO THE TRAINING OF PHARMACEUTICAL FACULTY STUDENTS ON THE DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACOLOGY**

The role of department of pharmacology and clinical pharmacology in the process of formation the competences of pharmaceutical graduates is considered. This article also defines the functions of self-education work

of students as a means of forming a professional-personal competence of pharmacists.

**Key words:** department of pharmacology and clinical pharmacology, professional competences, pharmacists.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Акулёнок А.В., Соболенко Т.М., Солкин А.А., Антонова Е.Г., Курлюк О.В. Фармацевтическое консультирование: стратегии реализации компетентностного подхода. Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования: материалы Республиканской научно-практической конференции. Витебск; 2017: 343-348.
2. Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования по специальности 33.05.01 Фармация (квалификация: «провизор»). Донецк, 2017. -18 с. Утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 11 августа 2016 г. N 1037.
3. Игнатенко Г.А., Джоджуа А.Г., Первак М.Б. Реализация компетентностного подхода в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького в историческом аспекте и на современном этапе. Реализация компетентностного подхода на додипломном и последипломном этапах высшего профессионального образования: материалы научно-методической конференции 18 апреля 2018. Донецк; 2018: 4-17.
4. Митрофанова К.А., Сергеева Н.Н. Компетентность и интеграция в медицинских ВУЗах. Высшее образование сегодня. 2015; 4: 13-16.
5. Олейникова Т.А., Дрёмова Н.Б. Изучение профессионально важных качеств фармацевтических кадров. Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования: материалы Республиканской научно-практической конференции. Витебск; 2017: 427-429.
6. Пешев Л.П., Ляличкина Н.А. Реальные пути повышения качества высшего медицинского образования в России. Современные проблемы науки и образования. 2017; 5: 29-32.
7. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 33.05.01.

**REFERENCES**

1. Akulenok A.V., Sobolenko T.M., Solkin A.A., Antonova E.G., Kurlyuk O.V. Farmatsevticheskoe konsul'tirovanie: strategii realizatsii kompetentnostnogo podkhoda. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiya v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vitebsk; 2017: 343-348 (in Russian).
2. Gosudarstvennyi obrazovatel'nyi standart vysshego professional'nogo obrazovaniya po spetsial'nosti 33.05.01 Farmatsiya (kvalifikatsiya: «provizor»). Donetsk, 2017. -18 s. Utverzhden prikazom Ministerstva obrazovaniya i nauki Rossiiskoi Federatsii ot 11 avgusta 2016 g. N 1037 (in Russian).
3. Ignatenko G.A., Dzhodzhuia A.G., Pervak M.B. Realizatsiya kompetentnostnogo podkhoda v Donetskonom natsional'nom meditsinskom universitete im. M. Gor'kogo v istoricheskom aspekte i na sovremennom etape. Realizatsiya kompetentnostnogo podkhoda na dodiplomnom i poslediplomnom etapakh vysshego professional'nogo obrazovaniya: materialy nauchno-metodicheskoi konferentsii 18 aprelya 2018. Donetsk; 2018: 4-17 (in Russian).
4. Mitrofanova K.A., Sergeeva N.N. Kompetentnost' i integratsiya v meditsinskikh VUZakh. Vysshee obrazovanie segodnya. 2015; 4: 13-16 (in Russian).
5. Oleinikova T.A., Dremova N.B. Izuchenie professional'no vazhnykh kachestv farmatsevticheskikh kadrov. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiya v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vitebsk; 2017: 427-429 (in Russian).
6. Peshev L.P., Lyalichkina N.A. Real'nye puti povysheniya kachestva vysshego meditsinskogo obrazovaniya v Rossii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; 5: 29-32 (in Russian).
7. Federal'nyi gosudarstvennyi obrazovatel'nyi standart vysshego obrazovaniya po spetsial'nosti 33.05.01.

- «Фармация» (уровень специалитета), 2019. (<https://classinform.ru/fgos.html>)
8. Хомутов Е.В., Шатова О.П., Зинкович И.И., Зенин О.К. Опыт организации интерактивной обучающей среды на базе платформы MOODLE в условиях военного времени. Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования: материалы Республиканской научно-практической конференции. Витебск; 2017: 156-157.
  9. Щастный А.Т., Коневалова Н.Ю., Городецкая И.В., Кабанова С.А., Кугач В.В. Исследование формирования профессиональной компетентности студентов. Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования: материалы Республиканской научно-практической конференции. Витебск; 2017: 3-5.
  - ya» (uroven' spetsialiteta), 2019 (in Russian). (<https://classinform.ru/fgos.html>)
  8. Khomutov E.V., Shatova O.P., Zinkovich I.I., Zenin O.K. Opyt organizatsii interaktivnoi obuchayushchei sredy na baze platformy MOODLE v usloviyakh voennogo vremeni. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiya v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya: materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vitebsk; 2017: 156-157 (in Russian).
  9. Shchastnyi A.T., Konevalova N.Yu., Gorodetskaya I.V., Kabanova S.A., Kugach V.V. Issledovanie formirovaniya profesional'noi kompetentnosti studentov. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiya v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya: materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vitebsk; 2017: 3-5 (in Russian).

УДК 616.831.9-073.7  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).637

**Е.А. Савченко, Е.В. Середенко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ СЕЛЛЯРНОЙ И ПАРАСЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТЕЙ

Опухоли селлярной и параселлярной областей головного мозга отличаются большим разнообразием. Среди всех заболеваний головного мозга эти опухоли составляют 4-4,5%. Результаты секционных исследований свидетельствуют о более частой встречаемости этих образований по сравнению с их прижизненной диагностикой, что объясняется малосимптомным течением некоторых нозологических форм.

**Целью** нашей работы было обобщить знания и опыт разных авторов в лучевой диагностике опухолей селлярной и параселлярной областей с учетом патоморфологических особенностей опухолевого роста и клинических проявлений.

Селлярная область анатомически представлена (рис. 1.) турецким седлом, прилежащими цистернами, гипоталамусом, дном III желудочка и кавернозными синусами.

### **Аденомы гипофиза**

Опухоли гипофиза встречаются в 4-17% случаев и занимают третье место среди всех опухолей головного мозга. Лидирующую позицию из всех опухолевых заболеваний гипофиза занимает аденома гипофиза. Аденомы гипофиза представляют собой группу опухолей, исходящих из передней доли гипофиза – аденогипофиза, вырабатывающего различные тропные гормоны, регулирующие деятельность периферических эндокринных желез. Аденома гипофиза наиболее часто встречается у взрослых в возрасте от 30 до 50 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Очень часто опухоль протекает бессимптомно, поэтому выявляемость на 100 тыс. населения составляет всего 2 человека. Именно поэтому часто требуется операция по удалению аденомы, так как медикаментозные средства уже неэффективны.

### **Классификация**

К настоящему времени разработано множество классификаций аденом гипофиза.

По размерам:

- микроаденома (менее 10 мм);
- макроаденома (более 10 мм).

По направлению роста:

- инфраселлярный – в полость основной пазухи, в область носоглотки;
- антеселлярный – впереди в решетчатый лабиринт, на дно передней черепной ямки;
- ретроселлярный – за спинку турецкого седла, может разрушать спинку, в обход спинки, на скат под твердую мозговую оболочку;
- латероселлярный – в кавернозные синусы или под твердую мозговую оболочку средней черепной ямки;
- супраселлярный.

### **Диагностика**

Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации. Заподозрить заболевание можно при рентгенографии черепа. Подтверждается диагноз при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

### **Рентгеновская краниография, прицельная рентгеновская краниография турецкого седла**

Метод рентгенографии для диагностики образований гипофиза устарел и в настоящее время не используется. Выявление признаков опухоли на рентгеновских краниограммах является случайной находкой. При их обнаружении следует дообследовать больного с помощью КТ и МРТ.

Изменения турецкого седла зависят от размеров образования гипофиза (рис. 2.).

При микроаденомах – изменений турецкого седла нет.

По мере увеличения размеров образований происходит деформация турецкого седла: углубление дна, выпрямление спинки, расширение входа, асимметрия, истончение спинки, деформация спинки.

При больших образованиях гипофиза, при нарушении циркуляции цереброспинальной жид-

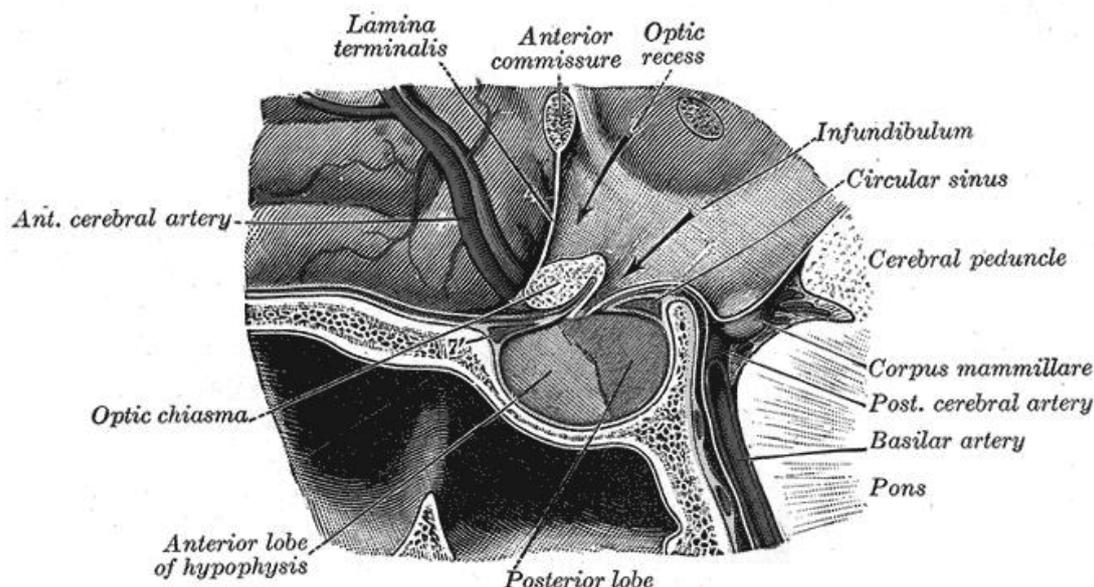


Рис. 1. Анатомия селлярной области.

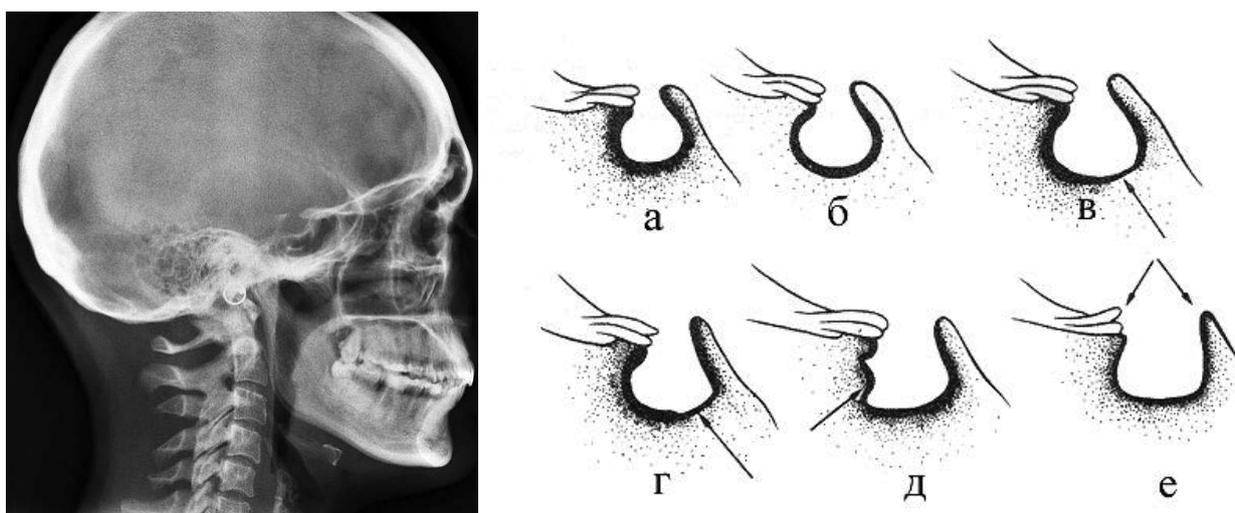


Рис. 2. Краниограмма в боковой проекции, неизменное турецкое седло: а, б, в – варианты неизменного турецкого седла; г, д, е – варианты деформации турецкого седла: углубление дна, увеличение размеров и выпрямление спинки турецкого седла, увеличение размеров входа в турецкое седло.

кости возникает гипертензионный синдром, который при длительном течении сопровождается неравномерным истончением костей свода черепа – так называемыми пальцевыми вдавлениями (рис. 3.).

**Компьютерная томография**

При КТ-исследовании плотность аденом гипофиза преимущественно изоденсивна плотности головного мозга. Поэтому микроаденомы практически не визуализируются.

Эффективность выявления макроаденом гипофиза зависит от размеров и направления роста опухоли. Для улучшения визуализации реко-

мендуется выполнение спиральных КТ – исследований мелкими срезами (1-2 мм), проведение 2D-реконструкции в сагиттальной и фронтальной проекциях и 3D-реконструкции. При пролактиномах в 73% случаев выявляются кисты, в 80% случаев – микрокальцификаты.

По данным КТ эффективно диагностируется деструкция костной ткани турецкого седла, основных пазух, клеток решетчатого лабиринта.

При проведении КТ с внутривенным болюсным введением контрастного вещества в аденомах отмечается достоверное накопление кон-



**Рис. 3.** «Пальцевые вдавления» в костях свода черепа как проявление гипертензионного синдрома. Краниограмма.

контрастного вещества, что позволяет уточнить диагноз и оценить локальное распространение опухолевого процесса. Выполнение КТ в артериальную фазу с контрастированием артериальных стволов позволяет уточнить топографо-анатомическое соотношение опухоли и крупных артерий.

При подозрении на деструкцию костной ткани, при деструктивных изменениях, при наличии ликворреи по показаниям оправдано назначение КТ-цистернографии, которая позволяет перед операцией уточнить распространенность опухолевого процесса (рис. 4.).

В настоящее время КТ редко используется для уточненной диагностики аденом гипофиза.

**Магнитно-резонансная томография**

МРТ является методом выбора в диагностике и дифференциальной диагностике образований гипофиза, обладает высокой разрешающей способностью в выявлении микроструктурных изменений как при нативном исследовании, так и после внутривенного введения контрастного вещества.

МРТ-исследование гипофиза осуществляется как на современных низкопольных, так и на высокопольных магнитно-резонансных томографах, при этом необходимо проведение полипроекционного сканирования мелкими срезами, толщина которых не должна превышать 3 мм. Такие параметры исследования диктуются тем, что визуализация микроаденом размерами 1-2 мм в диаметре может вызывать значительные затруднения. Проведение полипроекцион-



**Рис. 4.** Макроаденома гипофиза с признаками накопления контрастного вещества, с распространением через диафрагму турецкого седла КТ головного мозга после внутривенного введения контрастного вещества.

ного сканирования способствует эффективно-му определению распространенности опухолевого процесса.

Неизменная ткань аденогипофиза имеет однородную структуру и изоинтенсивные белому веществу головного мозга характеристики МР сигнала. Микроаденомы характеризуются в большинстве случаев повышением интенсивности МР сигнала на T2-W и понижением интенсивности МР сигнала на T1-W. Изоинтенсивные аденогипофизу микроаденомы при нативном МРТ-исследовании не визуализируются.

Использование внутривенного введения контрастного вещества может позволить улучшить визуализацию микроаденом, особенно изоинтенсивных аденогипофизу. Для этого необходимо применение методики динамической МР-томографии, так как аденомы гипофиза характеризуются медленным накоплением контрастного вещества по сравнению с неизменным аденогипофизом.

При подострых кровоизлияниях в ткань аденомы гипофиза на T1-W определяются очаги с высоким МР сигналом, характерным для гематом в подострой фазе, при проведении МРТ-исследований в динамике отмечается снижение интенсивности МР сигнала.

Макроаденомы по данным МРТ-исследования хорошо визуализируются в связи с их большими размерами (более 10мм) и экстракеллярным распространением.

Макроаденомы преимущественно имеют неоднородную структуру за счет наличия мягкотканного и кистозного компонентов, выраженность которых может варьировать, возможны варианты с преимущественно мягкотканым или кистозным компонентом. Мягкотканый компонент опухоли характеризуется пониженным и изоинтенсивным МР сигналом на T1-W и неравномерно повышенным МР сигналом на T2-W. Визуализация кистозного компонента зависит от белкового состава содержимого: МР сигнал на T1-W может колебаться от низкого до повышенного, на T2-W – от повышенного до высокого.

Корреляция между структурой опухоли и характером гормональной активности опухоли отсутствует. Неизменная ткань гипофиза компримируется опухолевой тканью (рис. 5-8.).

Задача МРТ-диагностики макроаденом состоит в определении локализации опухоли относительно турецкого седла, уточнении направления распространения опухоли и степени вовлечения окружающих анатомических структур: хиазмы и зрительных нервов, внутренних сонных артерий, передних мозговых артерий, кавернозных синусов, наличия деструктивных изменений в костях.

Для получения полной информации в предоперационной подготовке особо важное значение имеет проведение полипроекционного МРТ-исследования, на основании которого решается вопрос о выборе тактики хирургического лече-

ния с применением трансназального, транскраниального доступов, их комбинации и др.

### Краниофарингиомы

Краниофарингиомы, опухоли Эрджайма, встречаются относительно редко – в 1,0-4,6% случаев всех первичных внутричерепных новообразований и опухолей sellarной области у детей. Эти новообразования выявляются чаще всего у детей в возрасте 5-16 лет, у взрослых – в возрасте 50-70 лет.

Краниофарингиомы представляет собой в большинстве случаев доброкачественные кистозно-эпителиальные опухоли, озлокачествление происходит чрезвычайно редко. Новообразование развивается из остатков эмбрионального эпителия глоточно-гипофизарного хода, кармана Ратке, от дна III желудочка до стенки глотки, и локализуется в области турецкого седла.

Гистологически краниофарингиомы состоят из эпителиальных клеток различной степени дифференциации, с наличием дистрофических изменений различной степени выраженности в виде кистообразования, обызвествлений или осификации стромы. Опухоль имеет плотную капсулу из соединительной или глиальной ткани.

### Диагностика

Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации, заподозрить заболевание можно при рентгенографии черепа, подтверждается диагноз при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

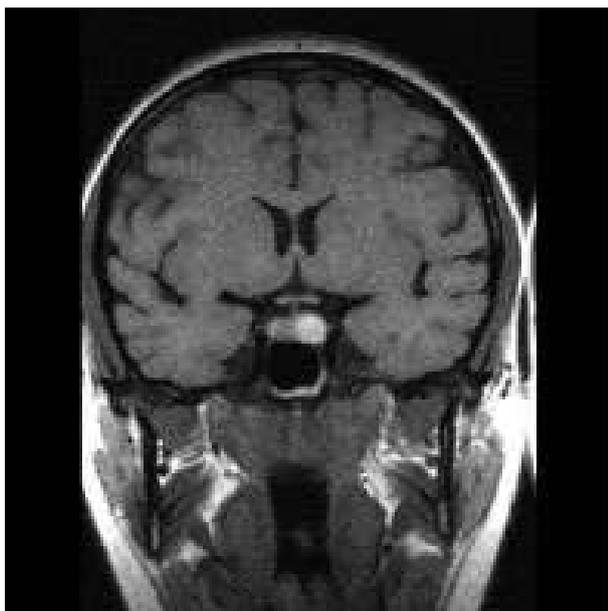


Рис. 5. Микроаденома гипофиза МРТ головного мозга в режиме Fast Flair с повышенным МР сигналом

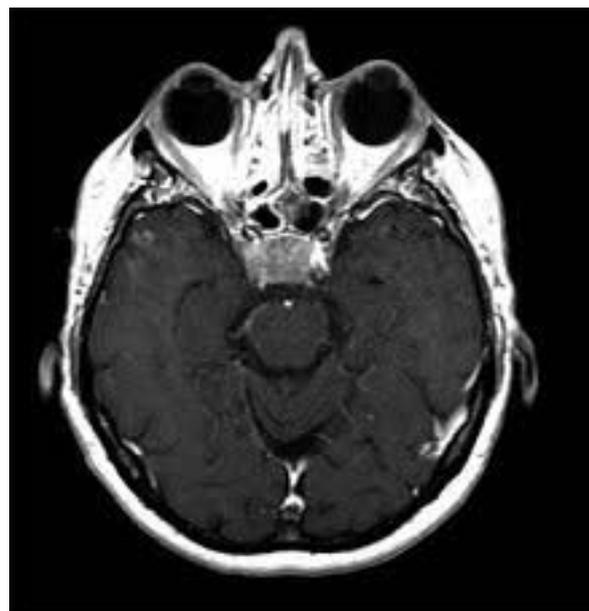
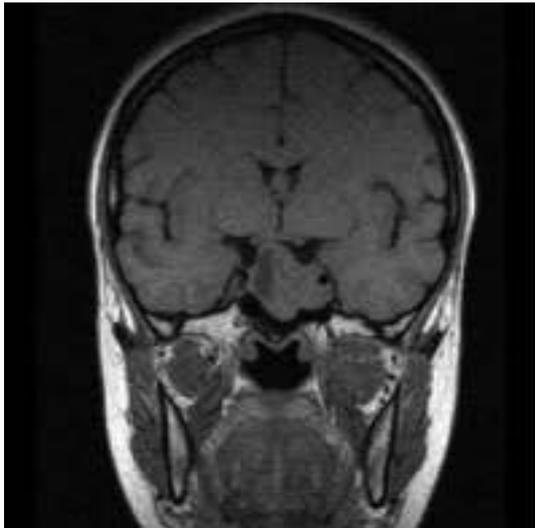
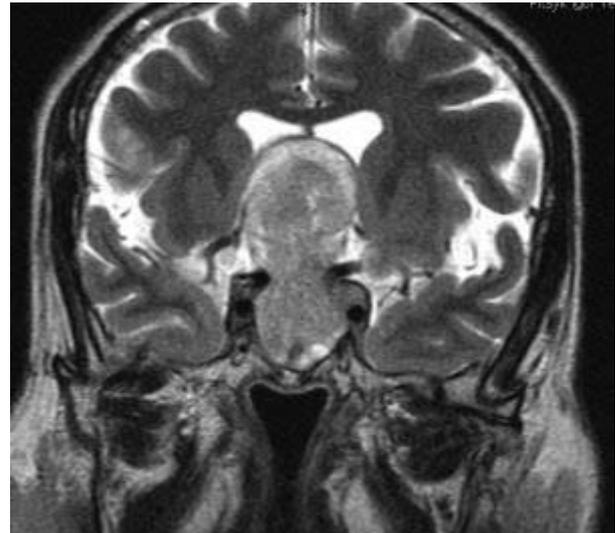


Рис. 6. Макроаденома гипофиза, интраселлярная, с признаками «усиления МРТ головного мозга, на T1-W после внутривенного введения контрастного вещества.



**Рис. 7.** Макroadенома гипофиза, с инфраселлярным распространением МРТ головного мозга, на T1-W



**Рис. 8.** Макroadенома гипофиза, с «прорывом» диафрагмы турецкого седла, с супраселлярным распространением МРТ головного мозга, на T2-W.

### **Рентгеновская краниография**

Обзорная рентгенография для диагностики краниофарингиом на данный момент не используется. Выявление признаков опухоли на краниограммах является случайной находкой. При их обнаружении следует дообследовать больного с помощью КТ и МРТ.

Изменения турецкого седла зависят от топографо-анатомического типа и размеров краниофарингиом. Интравентрикулярные образования, как правило, не вызывают деформацию турецкого седла, повышение внутричерепного давления при таких процессах проявляется пальцевыми вдавлениями костей свода черепа, у детей – также расхождением краев швов. Интрасупраселлярные опухоли по мере увеличения размеров приводят к деформации турецкого седла, увеличению его размеров, углублению дна, расширению входа, а также к деформации клиновидных отростков. Стебельные краниофарингимы приводят к ладьевидной деформации турецкого седла, сопровождаются внутричерепной гипертензией с пальцевыми вдавлениями костей свода черепа.

Краниофарингиомы могут быть заподозрены при выявлении петрификатов различных форм и размеров в хиазмально-селлярной области – при интрасупраселлярной локализации, на фоне костей свода черепа в проекции желудочковой системы – при интравентрикулярной локализации и в хиазмальной области – при наличии стебельных краниофарингиом.

### **Компьютерная томография**

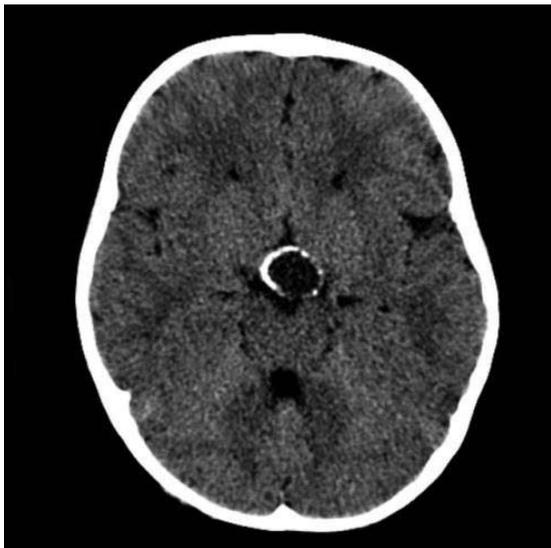
По данным компьютерной томографии головного мозга, структура опухоли в большин-

стве случаев неоднородная за счет наличия солидного и кистозного компонентов. Интраселлярная часть краниофарингиом – чаще солидная, супраселлярная часть – чаще кистозная. Сольный компонент преимущественно изоденсивный мозгу, кистозный компонент имеет плотность, незначительно превышающую плотность ликвора, кальцификаты определяются в 95% случаев у детей и в 50% – у взрослых. После внутривенного введения контрастных веществ в большинстве случаев в солидном компоненте отмечается усиление до 10 НУ.

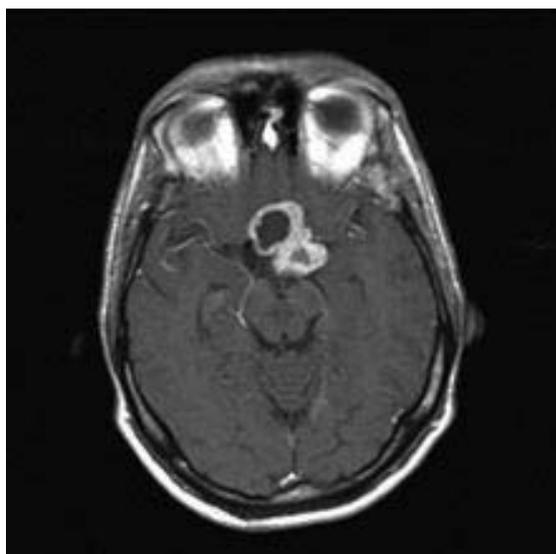
Метод позволяет определить локализацию краниофарингиом, топографо-анатомические взаимоотношения опухоли с другими анатомическими структурами, в т.ч. с дном III желудочка, точные размеры, соотношение узлового и кистозного компонентов, оценить состояние желудочковой системы, наличие или отсутствие гидроцефалии (рис. 9).

### **Магнитно-резонансная томография**

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, структура опухоли в большинстве случаев неоднородная за счет наличия солидного и кистозного компонентов. Интраселлярная часть краниофарингиом чаще солидная, супраселлярная часть – чаще кистозная. Сольная часть краниофарингиом в большинстве случаев не отличается по интенсивности сигнала от МР-характеристик вещества мозга. МР сигнал от кистозного компонента может различаться в зависимости от концентрации белка, продуктов распада крови, холестерина и колеблется от характеристик МР сигнала, приближающихся к ликворным. При введении контрастных ве-



**Рис. 9.** Краниофарингиома, с кистозным компонентом, с обызвествлением капсулы КТ головного мозга.



**Рис. 10.** Краниофарингиома, эндо-, супраселлярное распространение, с кистозным и солидным компонентами, признаки «усиления» солидного компонента МРТ головного мозга, T1-W, после в/в введения контрастного вещества.

ществ отмечается «усиление» солидного компонента (рис. 10.).

Метод позволяет определить локализацию, размеры, структуру (соотношение узлового и кистозного компонентов), топографо-анатомические слитно или через дефис? взаимоотношения краниофарингиом, выявить признаки обструктивной гидроцефалии.

Для получения полной информации в предоперационной подготовке важное значение имеет проведение полипроекционного МРТ-

исследования, на основании которого решается вопрос о типе краниофарингиомы, выборе оптимальной тактики хирургического лечения.

С учетом данных МРТ для врачей лучевой диагностики разработана классификация краниофарингиом в зависимости от топографо-анатомического варианта, локализации и распространенности процесса:

- эндосупраселлярные краниофарингиомы возникают из эпителиальных клеток, локализуемых в области аденогипофиза, проявляются разобщением между гипофизом и его стеблем, характеризуются супраселлярным распространением;

- стебельные – супраселлярные краниофарингиомы возникают из эпителиальных клеток вдоль стебля гипофиза, в пространстве между диафрагмой турецкого седла и дном третьего желудочка, гипофиз остается интактным, характеризуются распространением по основанию мозга анте-, пара- и ретроселлярно;

- интравентрикулярные – инфундибулярные краниофарингиомы возникают из эпителиальных клеток дна III желудочка и локализуются внутри III желудочка, гипофиз остается интактным, могут распространяться в боковые желудочки, а также на основание мозга;

- гигантские краниофарингиомы включают опухоли всех локализаций.

На основании данных МРТ для врачей-нейрохирургов разработана классификация, имеющая непосредственное прикладное значение, в соответствии с которой, в зависимости от типа и подтипа краниофарингиомы, рекомендуется соответствующий хирургический доступ.

Тип I – располагающиеся спереди ножки гипофиза:

- подтип А – расположение под диафрагмой турецкого седла (трансфеноидальный доступ);

- подтип В – расположение над диафрагмой турецкого седла спереди от перекреста зрительных нервов (субфронтальный доступ);

- подтип С – расположение над диафрагмой турецкого седла между перекрестом зрительных нервов и ножкой гипофиза (птериональный, трансфеноидальный, транскаллезный доступ).

Тип II – располагающиеся непосредственно над ножкой гипофиза, обычно сдавливают полость III желудочка головного мозга (птериональный, трансфеноидальный, транскаллезный, трансламинальный доступ).

Тип III – располагающиеся сзади от ножки гипофиза:

- подтип А – расположение под диафрагмой турецкого седла (трансфеноидальный доступ);



**Рис. 11.** Схема формирования кармана Ратке: 1 – проекция диафрагмы турецкого седла, 2 – передняя доля гипофиза, 3 – карман Ратке, 4 – задняя доля гипофиза.

- подтип В – расположение над диафрагмой турецкого седла, достигают передней трети варолиевого моста (птериональный, трансфеноидальный, транскалёзный, трансламинальный доступ);

- подтип С – расположение над диафрагмой турецкого седла, достигают мостомозжечкового угла (комбинированный супра- и инфратенториальный доступ).

Тип IV – расположенные около ножки гипофиза (обычно в области базальных ганглиев) (птериональный, субтенториальный).

Тип V – эктопически расположенные, с распространением в полости III, IV желудочков головного мозга, в область придаточных пазух носа (доступ зависит от места расположения и величины образования).

**Кисты кармана Ратке**

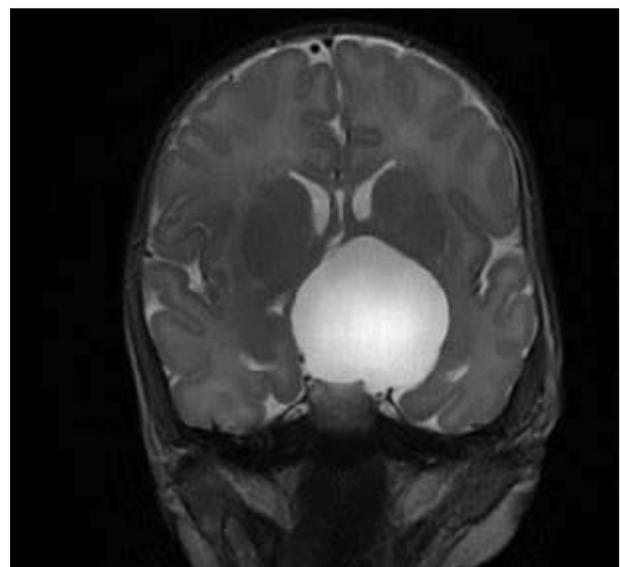
Кисты кармана Ратке встречаются редко, менее чем в 1% случаев, чаще у взрослых. Это доброкачественные новообразования, располагающиеся интра- или супраселлярно и представляющие собой выстланные эпителием кисты с серозным или мукоидным содержимым. Мукоидное содержимое с наличием мукополисахаридов обусловлено функционированием муцин-продуцирующих клеток в стенке кисты. В ряде случаев возможно кровоизлияние в полость кисты (рис. 11.).

**Диагностика**

Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации, компьютерной томографии или магнитно-резонансной то-



**Рис. 12.** Киста кармана Ратке, содержимое кисты с однородным повышенным МР сигналом МРТ, T1-W



**Рис. 13.** Киста кармана Ратке, содержимое кисты с однородным повышенным МР сигналом МРТ, T2-W.

мографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

#### **Рентгеновская краниография**

Обзорная рентгенография для диагностики кист кармана Ратке на данный момент не используется. Выявление признаков кист кармана Ратке на краниограммах является случайной находкой. Изменения турецкого седла зависят от размеров кисты. Кисты кармана Ратке приводят к деформации турецкого седла, увеличению его размеров, углублению дна, расширению входа, а также к деформации клиновидных отростков. При их обнаружении следует дообследовать больного с помощью КТ и МРТ.

#### **Компьютерная томография**

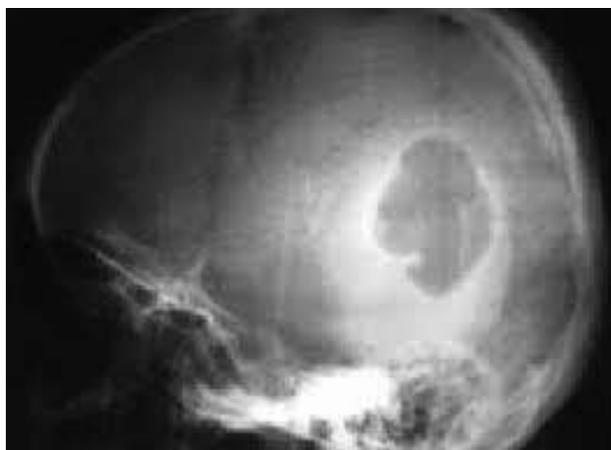
По данным компьютерной томографии головного мозга, киста кармана Ратке имеет сельлярную и супрасельлярную локализацию, уточнение расположения кисты относительно ткани гипофиза по данным КТ является сложной задачей. Содержимое кист может быть однородным, гиподенсивным (с характеристиками, соответствующими цереброспинальной жидкости) и неоднородным: гипо- и изоденсивным. Капсула обычно не содержит кальцинатов. После внутривенного введения контрастного вещества накопление не отмечается.

Кисты кармана Ратке, по данным КТ, могут быть неотличимы от арахноидальных кист, эпидермоидов, краниофарингиомы и аденомы гипофиза.

КТ нельзя использовать как единственный метод диагностики.

#### **Магнитно-резонансная томография**

По данным магнитно-резонансной томографии, кисты кармана Ратке локализуются срединно между передней и промежуточной долями гипофиза и часто распространяются супрасельлярно.



**Рис. 14.** Эпидермоид с ретросельлярным распространением. Краниограмма в боковой проекции.

Кисты кармана Ратке имеют преимущественно однородную структуру, гомогенную интенсивность МР сигнала, однако интенсивность МР сигнала может различаться. Встречаются кисты с низкой интенсивностью МР сигнала на T1-W и высокой интенсивностью сигнала на T2-W (с характеристиками, соответствующими цереброспинальной жидкости) и с высокой интенсивностью МР сигнала на T1-W и различной интенсивностью МР сигнала на T2-W (за счет наличия мукополисахаридов, продуктов распада гемоглобина, высокого содержания холестерина и клеточных масс).

В случаях неоднородной структуры кисты необходимо исключить кровоизлияние.

После внутривенного введения контрастного вещества накопления не отмечается, однако в ряде случаев встречается усиление прилежащей ткани гипофиза вследствие компрессии (рис. 12-13.).

#### **Эмбрионально-клеточные опухоли сельлярной области**

К эмбрионально-клеточным новообразованиям сельлярной локализации относятся тератодермоидные и эпидермоидные кисты и герминативно-клеточные опухоли.

Тератомы встречаются в основном у детей младшего возраста, преимущественно у мальчиков. Тератомы состоят из клеток II или III зародышевых линий с разной степенью дифференцировки. Характерным для тератом является неоднородная структура за счет элементов эктодермы (эпителий, потовые и сальные железы, зубы, волосы, петрификаты, жировые компоненты), нервной и мышечной тканей и наличие соединительнотканной капсулы.

Эпидермоиды (дермоиды) чаще встречаются в возрасте 20-60 лет. Эти новообразования распространяются по цистернам основания мозга. Кисты содержат кератиновые производные и твердые кристаллы холестерина, капсула представлена простым многослойным плоским эпителием на соединительнотканном внешнем слое. Капсула кисты содержит различные дермальные придатки: волосяные фолликулы, потовые и сальные железы, может кальцинироваться.

Герминативно-клеточные опухоли чаще встречаются у мальчиков, характеризуются ликворным метастазированием из пинеальной области.

#### **Диагностика**

Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

**Рентгеновская краниография**

При проведении обзорной рентгенографии у пациентов с тератомами визуализируются неоднородные интенсивные образования с наличием петрификатов, костных элементов, фрагментов зубов. При эпидермоидах (рис. 14.) может визуализироваться обызвествленная капсула. Опухоли вызывают деформацию турецкого седла, увеличение его в размерах. После рентгенографии пациентов следует дообследовать с помощью КТ и МРТ.

**Компьютерная томография**

По данным КТ головного мозга, тератомы имеют неоднородную структуру, гетерогенную плотность за счет наличия петрификатов, костных и жировых элементов.

Эпидермоиды имеют типично округлую, овальную форму. Структура неоднородная, плотность колеблется в среднем от (-30 HU) до (-60 HU) и приближается к плотности жировой ткани, близкой к плотности ликвора.

При кровоизлияниях в опухоль содержимое становится гиперденсивным, капсула может иметь очаги обызвествления.

Герминомы к моменту клинических проявлений, как правило, имеют большие размеры, опухоли имеют однородную структуру, изогиподенсивную плотность, редко в структуре имеются мелкие кисты, по плотности приближающиеся к характеристикам плотности цереброспинальной жидкости.

При проведении КТ с внутривенным введением контрастного вещества признаков усиления эмбрионально-клеточных опухолей, как правило, нет.

**Магнитно-резонансная томография**

По данным МРТ, тератомы имеют неоднородную структуру, с наличием фрагментов, приближающихся по характеристикам МР сигнала к таковым костной, жировой ткани и мягкотканного компонента.

Патогномоничным для эпидермоидов является выявление в структуре опухоли повышения МР сигнала от жировой ткани на T1-W. На T2-W опухоли могут иметь различную, неоднородную интенсивность МР сигнала – от гипо- до гиперинтенсивного.

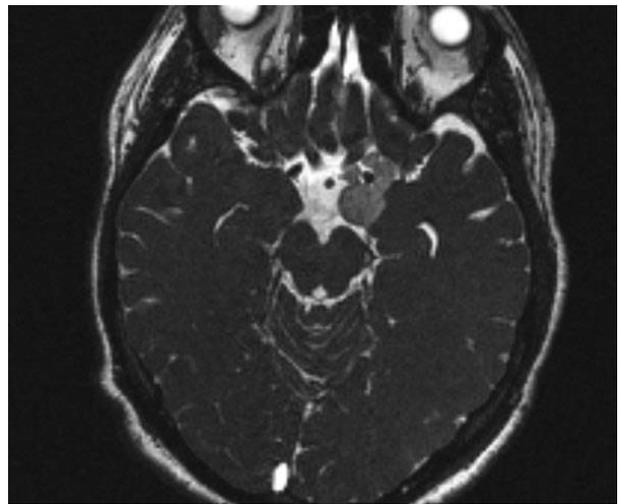
Наличие волос в опухоли создает картину линейного тяжистого снижения МР сигнала во всех последовательностях.

Эпидермоиды в большинстве случаев характеризуются содержимым с характеристиками МР сигнала, приближающегося к характеристикам цереброспинальной жидкости, низким на T1-W, повышенным или высоким на T2-W. В некоторых кистах, в связи с наличием жи-

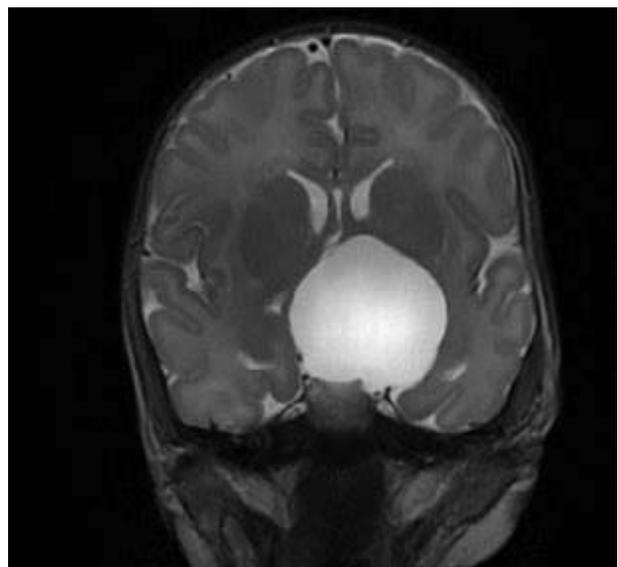
вой ткани, выявляется повышение МР сигнала на T1-W.

Патогномоничным признаком эпидермоида является повышение МР сигнала от содержимого в режиме диффузии (рис. 15-17.).

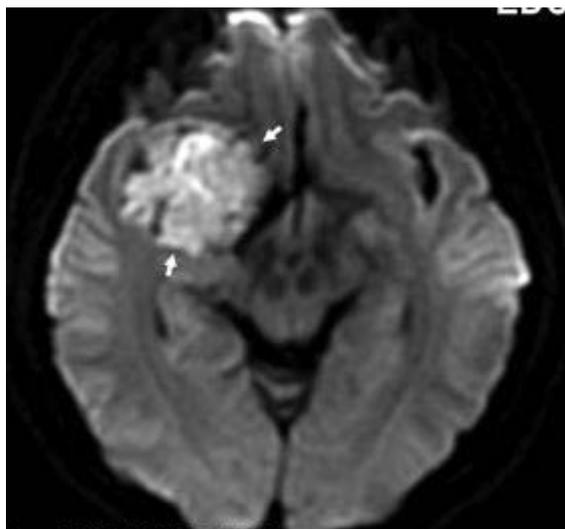
Герминомы чаще всего являются изоинтенсивными мозгу, герминомы, как правило, имеют большие размеры, хорошо визуализируются, опухоли имеют однородную структуру, изо- и гипоинтенсивный МР сигнал, редко в структуре опухоли имеются мелкие кисты, по интенсивности МР сигнала приближающиеся к характеристикам цереброспинальной жидкости (рис. 18.).



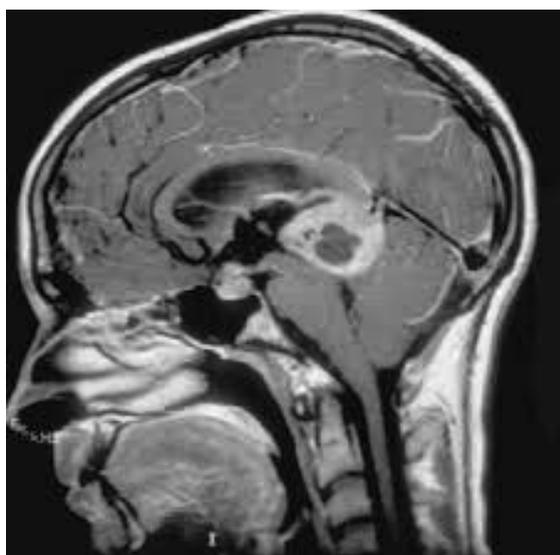
**Рис. 15.** Дермоид, неоднородной структуры, определяются компоненты образования с повышенным и пониженным МР сигналом МРТ, T2-W



**Рис. 16.** Эпидермоид, с неоднородным МР сигналом: повышенным - субкапсулярно и высоким - в центре МРТ, T2 W.



**Рис. 17.** Эпидермоид. Патогномоничным признаком эпидермоида является повышение МР сигнала от содержимого МРТ, в режиме диффузии.



**Рис. 18.** Герминативно-клеточная опухоль, с неравномерным накоплением контрастного вещества, характеризующаяся метастазированием из пинеальной области в sellarную МРТ, постконтрастные T1-W.

### Хордомы sellarной области

Хордомы являются редкими дизонтогенетическими опухолями, которые развиваются из эмбриональных остатков первичной ното хорды на всём протяжении её эмбрионального замещения – от сфеноокципитального сочленения до крестцово-копчиковой области.

Хордомы составляют 0,1-0,2% внутричерепных первичных опухолей и встречаются во всех возрастных группах, но чаще в 20-40 лет. Среди внутричерепных хордом чаще всего

встречаются хордомы в области ската и сфеноокципитального синхондроза, далее – параселлярно и в области пирамидок височных костей. Опухоли имеют «дольчатую структуру» вследствие наличия клеток с большими цитоплазматическими вакуолями и фиброзных соединительнотканых тяжей между ними. Для хордом характерно инфильтративное поражение костей и быстрое рецидивирование.

В редких случаях отмечена способность к метастазированию.

### Диагностика

Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

### Рентгеновская краниография

Обзорная рентгенография для диагностики хордом на данный момент не используется. Изменения турецкого седла и костей основания черепа зависят от распространения локальной опухолевой инвазии, с деструкцией костной ткани. Хордомы могут быть заподозрены при выявлении деструкции элементов турецкого седла, основной кости, пирамидок височных костей, а также по наличию «тени» опухоли на фоне костей свода черепа неоднородной структуры, высокой и средней интенсивности, с наличием очагов обызвествления.

### Компьютерная томография

По данным компьютерной томографии, хордома характеризуется как мягкотканное образование sellarной, сфеноокципитотемпоральной локализации, в ряде случаев имеет дольчатое строение и очаги обызвествления, с деструкцией костной ткани. КТ позволяет детально оценить



**Рис. 19.** Хордома ската основания черепа неоднородной структуры, с наличием очагов обызвествления, с ретроселлярным распространением СКТ.

распространенность костно-деструктивных изменений (рис. 19).

**Магнитно-резонансная томография**

По данным МРТ, хордома локализуется параселлярно, в области основания черепа.

Структура образования – неоднородная, в большинстве случаев визуализируется дольчатость, что проявляется чередованием фрагментов образования с повышенным и высоким МР сигналом на T2-W, неравномерно пониженным МР сигналом на T1-W и перегородок с пониженным и низким МР сигналом во всех последовательностях и выпадением МР сигнала от очагов обызвествления (рис. 20.).

**Глиомы зрительного нерва, хиазмы и гипоталамуса**

Глиомы переднего зрительного пути (зрительных нервов, хиазмы, зрительных трактов) – относительно редкая группа опухолей, развиваются из глиальных клеток, расположенных в области зрительного перекреста, наиболее часто они имеют гистологическое строение, соответствующее астроцитоме, реже – глиобластоме.

Глиома зрительного нерва и хиазмы составляет 3-5% от глиом головного мозга, глиомы зрительного нерва встречаются преимущественно в детском возрасте, глиома хиазмы встречается не только в детском возрасте, но и у пациентов старше 20 лет. В 20-50% случаев эти опухоли наблюдаются при нейрофиброматозе Реклингаузена I типа, который характеризуется образованием пигментных пятен, многочисленных нейрофибром, появлением невриноом, глиом и менингиом различной локализации.

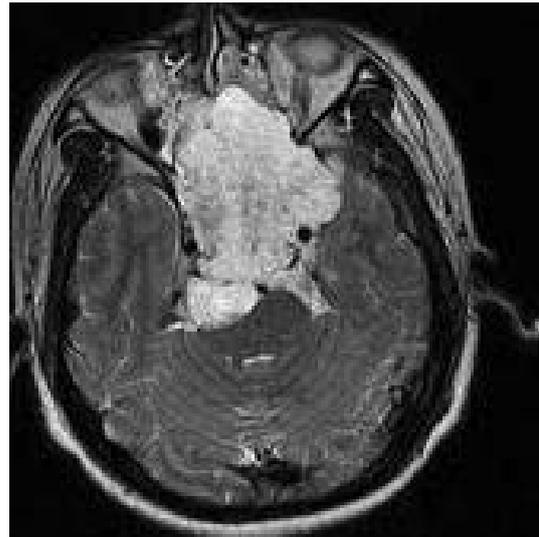
Глиома хиазмы может возникать первично и вследствие распространения в область зрительного перекреста глиомы зрительного нерва. Глиомы зрительного нерва и хиазмы часто распространяются на гипоталамус и III желудочек. Опухоли гипоталамуса распространяются в направлении хиазмы и III желудочка. Поэтому оценить исходный рост образований данной локализации в большинстве случаев не представляется возможным. Глиома хиазмы обычно сопровождается оптохиазмальным реактивным арахноидитом, приводящим к образованию спаек и субарахноидальных кист.

**Диагностика**

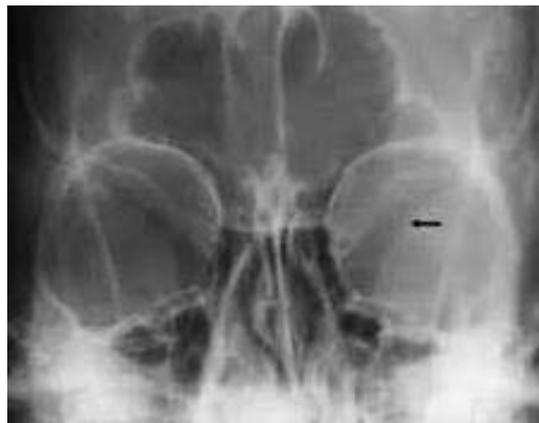
Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

**Рентгеновская краниография**

Изменения на рентгенограммах костей черепа при глиомах зрительного нерва и хиазмы зависят от распространения локальной опухоли-



**Рис. 20.** Хордома ската основания черепа и хиазмальной области, неоднородной дольчатой структуры, с деструкцией основной кости, клеток решетчатого лабиринта, с параселлярным, супраселлярным распространением МРТ, T2-W.



**Рис. 21.** Расширение зрительного отверстия слева. Рентгенография орбит.

вой инвазии. Рентгенография черепа позволяет выявлять характерную для глиомы хиазмы грушевидную деформацию турецкого седла. В случае распространения глиом зрительного нерва, хиазмы в орбиту при проведении рентгенографии орбит в косой проекции выявляется одно- или двустороннее расширение зрительных отверстий (рис. 21.).

**Компьютерная томография**

По данным КТ, глиома зрительного нерва проявляется веретенообразным цилиндрическим или округлым утолщением нерва различной величины. При распространении опухоли в область зрительного канала происходит его расширение. Плотность глиом зрительного нерва, хиазмы и гипоталамуса – гипо-, изоден-

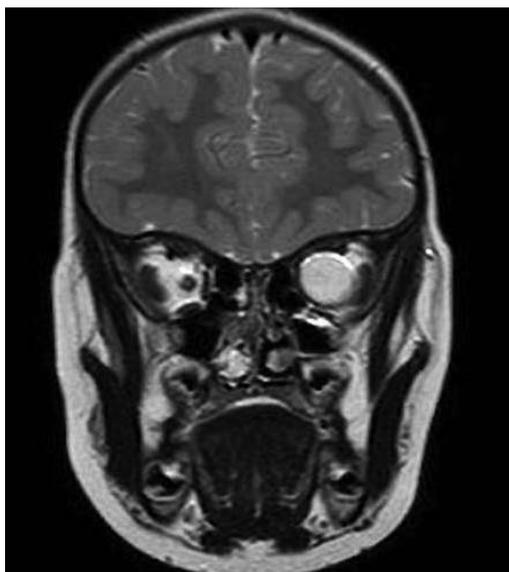


Рис. 22. Глиома зрительного нерва слева МРТ, T2-W

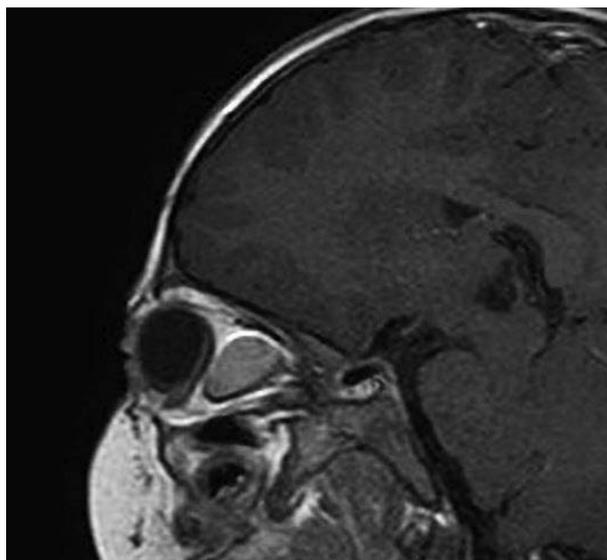


Рис. 23. Глиома зрительного нерва МРТ, T1-W.

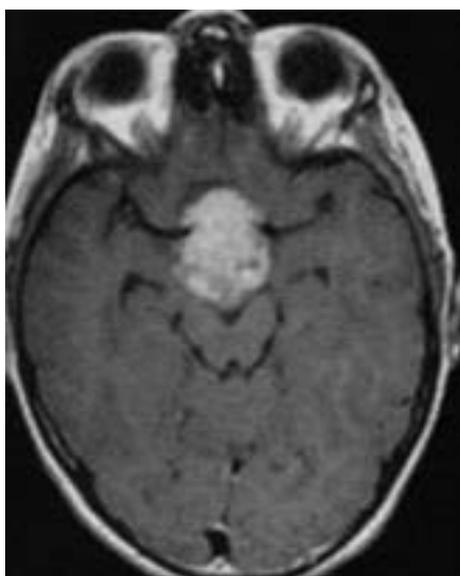


Рис. 24. Глиома хиазмы МРТ, T2-W.



Рис. 25. Менингиома в области турецкого седла. Опухоль не визуализируется, отмечается деформация турецкого седла, гиперостоз спинки. Краниограмма в боковой проекции.

сивная. При крупных глиомах возможно наличие кистозного компонента, с характеристиками плотности, приближающимися к характеристикам плотности цереброспинальной жидкости. Редко в ткани опухоли встречаются мелкие кальцификаты. Опухоли характеризуются незначительным усилением после внутривенного введения контрастного вещества, что позволяет уточнить распространение процесса по ходу зрительных трактов до латеральных коленчатых тел и в область III желудочка, вплоть до зрительной коры.

#### **Магнитно-резонансная томография**

По данным МРТ, глиомы зрительного нерва имеют неоднородную структуру – с умеренно повышенным МР сигналом на T2-W и умеренно пониженным МР сигналом на T1-W. При крупных глиомах возможно наличие кистозного компонента, с характеристиками МР сигнала, приближающимися к характеристикам МР сигнала цереброспинальной жидкости. Опухоли характеризуются незначительным усилением после внутривенного введения контрастного вещества, что позволяет уточнить распространенность локальной опухолевой инвазии, а также в



**Рис. 26.** Менингиома бугорка турецкого седла умеренно неоднородно повышенной плотности СКТ.

ряде случаев визуализировать новообразованную опухолевую сосудистую сеть (рис. 22-24.).

**Менингиомы**

Опухоли, формирующиеся из клеток паутинной и твердой мозговой оболочки, составляют более 25% всех первичных опухолей головного мозга и являются вторыми по частоте среди опухолей супраселлярной области у взрослых. Менингиомы селлярной и параселлярной областей, растущие из твердой мозговой оболочки в области гребня основной кости, диафрагмы ту-

рецкого седла, передних наклоненных отростков, бугорка турецкого седла и стенки кавернозного синуса, составляют 1/5 всех менингиом. Болеют преимущественно женщины в возрасте от 40 до 70 лет. Высокая частота формирования менингиом после радиохирургического лечения различных опухолей хиазмально-селлярной области, в частности аденом гипофиза, позволяет выделить радиационное облучение как один из факторов риска возникновения данного типа опухоли.

**Диагностика**

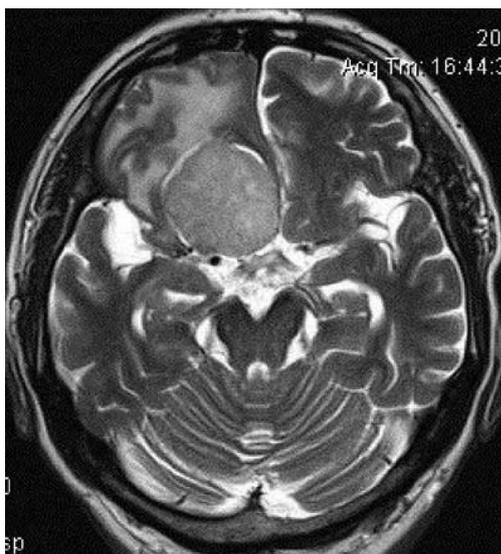
Диагностика основана на применении методов медицинской визуализации, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

**Рентгеновская краниография**

При проведении обзорной рентгенографии (рис. 25.) у пациентов с менингиомами могут визуализироваться неоднородные интенсивные образования с наличием петрификатов, гиперостоз бугорка и другие костные разрастания. После рентгенографии пациентов следует дообследовать с помощью КТ и МРТ.

**Компьютерная томография**

По данным компьютерной томографии головного мозга, менингиомы селлярной области сопровождаются костными разрастаниями турецкого седла (рис. 26.), клиновидной кости, имеют однородную или неоднородную структуру, могут быть изоденсивными, гиперденсивными, в ряде случаев выявляются петрификаты.



**Рис. 27.** Менингиома бугорка турецкого седла с неоднородным изоинтенсивным МР сигналом МРТ, T1-W



**Рис. 28.** Менингиома бугорка турецкого седла с признаками интенсивного неоднородного накопления контрастного вещества МРТ, T1-W с в/в введением контрастного вещества.

При проведении КТ с внутривенным введением контрастного вещества менингиомы, как правило, интенсивно его накапливают.

#### **Магнитно-резонансная томография**

По данным МРТ, менингиомы имеют однородную или неоднородную структуру, могут быть изоинтенсивными мозгу на T2-W и T1-W и характеризоваться повышенным МР сигналом на T2-W и пониженным – на T1-W. При проведении МРТ с внутривенным введением контрастного вещества, как правило, отмечается высокоинтенсивный МР сигнал на T1-W (рис. 27-28.).

Характерным для менингиом данной локализации является распространение в область

сифона внутренней сонной артерии с его сужением.

Томографические методы исследования (СКТ и МРТ) головного мозга позволяют выявить опухоли sellарной области, оценить расположение, размеры и распространение в ткани головного мозга, однако в большинстве случаев не дают возможности дифференцировать гистологию опухолей этой локализации. Это возможно сделать путем проведения стереотаксической биопсии или в ходе операции.

*Е.А. Савченко, Е.В. Середенко*

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

#### **ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ СЕЛЛЯРНОЙ И ПАРАСЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТЕЙ**

Опухоли sellарной и параселлярной областей головного мозга отличаются большим разнообразием. Среди всех заболеваний головного мозга эти опухоли составляют 4-4,5%. Результаты секционных исследований свидетельствуют о более частой встречаемости этих образований по сравнению с их прижизненной диагностикой, что объясняется малосимптомным течением некоторых нозологических форм. Целью нашей работы было обобщить знания и опыт раз-

ных авторов в лучевой диагностике опухолей sellарной и параселлярной областей с учетом патоморфологических особенностей опухолевого роста и клинических проявлений.

**Ключевые слова:** лучевая диагностика, опухоли sellарной и параселлярной областей, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

*Е.А. Savchenko, E.V. Seredenko*

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

#### **RADIATION DIAGNOSTICS TUMORS OF SELLAR AND PARASELLAR REGIONS**

Tumors of the sellar and parasellar regions of the brain are very diverse. Among all brain diseases, these tumors account for 4-4.5%. The results of sectional studies indicate a more frequent occurrence of these formations in comparison with their lifetime diagnosis, which is explained by the low-symptom course of some nosological forms. The aim of our work was to summarize the knowl-

edge and experience of different authors in the radiological diagnosis of tumors in the sellar and parasellar regions, taking into account the pathomorphological features of tumor growth and clinical manifestations.

**Key words:** radiation diagnostics, tumors of the sellar and parasellar regions, MRI, CT.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы: Практическое руководство. СПб.: Санкт-Петербург. 2001. 560.
2. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1985. 293.
3. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Федотенков И.С. Компьютерная томография: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 176.
4. Синицын В.Е., Устюжанин Д.В. Магнитно-резонансная томография: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа.

#### **REFERENCES**

1. Tigliev G.S., Olyushin V.E., Kondrat'ev A.N. Vnutricherepnye meningiomy: Prakticheskoe rukovodstvo. SPb.: Sankt-Peterburg. 2001. 560 (in Russian).
2. Konovalov A.N., Kornienko V.N. Komp'yuternaya tomografiya v neirokhirurgicheskoi klinike: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina, 1985. 293 (in Russian).
3. Ternovoi S.K., Abduraimov A.B., Fedotenkov I.S. Komp'yuternaya tomografiya: Uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media. 2009. 176 (in Russian).
4. Sinitsyn V.E., Ustyuzhanin D.V. Magnitno-rezonansnaya tomografiya: Uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media.

2008. 208.
5. Мёллер, Э. Райф. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ- и МРТ-срезов: Голова и шея / Т.Б.: пер. с англ. под общ. ред. Г.Е Труфанова. М.: МЕДпресс-информ. 2008. 256.
  6. Зартор К. Лучевая диагностика. Головной мозг: М.: МЕДпресс-информ, 2009. 320.
  7. Китаев В.М., Китаев С.В. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга: М.: МЕДпресс-информ, 2018. 136.
  8. Меддер У., Конен М., Андерсен К. Лучевая диагностика. Голова и шея.: М.: МЕДпресс-информ, 2010. 304.
  9. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии: Практическое руководство. М.: ТОО «Видар». 1997. 471.
  10. Касчиато Д., Ловитц Б., Карлсон Х. Онкология: Практическое руководство. М.: Практика. 2008. 1039.
  11. Коновалов А.Н., Козлов А.В., Черкаев В.А., Шиманский В.Н., Танышин С.В., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Гольбин Д.А., Галкин М.В., Бочаров А.А., Ласунин Н.В. Проблема менингиом: анализ 80-летнего материала Института нейрохирургии и перспективы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2013; 77(1): 12-23.
5. Meller, E. Raif. Atlas sektionnoi anatomii cheloveka na primere KT- i MRT-srezov: Golova i sheya / T.B.: per. s angl. pod obshch. red. G.E Trufanova. M.: MEDpress-inform. 2008. 256 (in Russian).
  6. Zartor K. Luchevaya diagnostika. Golovnoi mozg: M.: MEDpress-inform, 2009. 320 (in Russian).
  7. Kitaev V.M., Kitaev S.V. Luchevaya diagnostika zabolevanii golovnogo mozga: M.: MEDpress-inform, 2018. 136 (in Russian).
  8. Medder U., Konen M., Andersen K. Luchevaya diagnostika. Golova i sheya.: M.: MEDpress-inform, 2010. 304 (in Russian).
  9. Konovalov A.N., Kornienko V.N., Pronin I.N. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v neirokhirurgii: Prakticheskoe rukovodstvo. M.: TOO «Vidar». 1997. 471 (in Russian).
  10. Kaschiato D., Lovitts B., Karlson Kh. Onkologiya: Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Praktika. 2008. 1039 (in Russian).
  11. Konovalov A.N., Kozlov A.V., Cherekaev V.A., Shimanskii V.N., Tanyashin S.V., Kornienko V.N., Pronin I.N., Golanov A.V., Kobyakov G.L., Shishkina L.V., Ryzhova M.V., Gol'bin D.A., Galkin M.V., Bocharov A.A., Lasunin N.V. Problema meningiom: analiz 80-letnego materiala Instituta neirokhirurgii i perspektivy. Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2013; 77(1): 12-23 (in Russian).

УДК 616.125.4 – 008.64  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).498

Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Нарушения ритма сердца являются важнейшей проблемой современной кардиологии. Это связано с тем, что появление аритмий сопряжено с высоким риском развития и прогрессирования сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2]. К числу заболеваний, сопровождающихся жизнеопасными аритмиями, относится синдром слабости синусового узла (СССУ). В частности есть данные, что с ним – напрямую или косвенно – связаны некоторые случаи ВСС [3, 4].

СССУ – это сочетание клинических и электрокардиографических (ЭКГ) признаков, отражающих структурные повреждения синусового узла (СУ), его неспособность нормально выполнять функцию основного водителя ритма сердца и/или обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям [5, 6]. Более широкое, чем СССУ, понятие – дисфункция синусового узла (ДСУ) – включает в себя поражение СУ органической природы, регуляторные (вагусные) и лекарственные (токсические) нарушения его функции. Хотя некоторые авторы [7, 8] ДСУ называют только ЭКГ-признаки его поражения без клинической симптоматики.

Согласно рекомендации American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / Heart Rhythm Society (HRS) по обследованию и лечению пациентов с брадиаритмиями и нарушениями проводимости [9], для СССУ (ДСУ) характерны:

- синусовая брадикардия: частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 в минуту;

- эктопическая предсердная брадикардия: деполяризация предсердий, исходящая от иного пейсмекера в предсердиях (не СУ) с ЧСС <50 в минуту;

- блокада выхода из СУ: признаки нарушения проводимости между СУ и прилегающей тканью предсердий, «групповые вспышки» предсердной деполяризации.

- синусовые паузы – деполяризация СУ происходит спустя >3 с. после последней предсердной деполяризации;

- остановка СУ: отсутствие признаков его деполяризации;

- синдром тахикардии-брадикардии («тахибради синдром»): синусовая брадикардия, эктопическая предсердная брадикардия или синусовые паузы, перемежающиеся с периодами патологической предсердной тахикардии, трепетания предсердий или фибрилляции предсердий (ФП);

- хронотропная недостаточность – неспособность сердца увеличивать ЧСС в соответствии с увеличением активности или потребности (неспособность достижения 80% ожидаемого резерва ЧСС при физической нагрузке);

- изоритмическая диссоциация: деполяризация предсердий (исходящая из СУ или эктопического очага в предсердиях) происходит медленнее, чем деполяризация желудочков (исходящая из АВ-узла, пучка Гиса или эктопического очага в желудочках).

### Анатомия и физиология

СУ расположен в стенке правого предсердия латеральнее устья верхней полой вены. Он состоит из пейсмекерных клеток, собранных в окруженные мембраной структуры, напоминающие по внешнему виду гроздь винограда. СУ является веретеновидной структурой на верхнем cavoатриальном сочленении, которое проходит от верхней полой вены вдоль терминального гребня по направлению к устью нижней полой вены [10]. Затем узел прободает мускулатуру терминального гребня и располагается субэндокардиально. СУ варьирует по своему расположению и длине (в среднем до 20 мм). Вследствие его близости к эпикардиальной поверхности СУ может повреждаться при кардиохирургических операциях или выраженных заболеваниях перикарда. СУ окружает одноименную артерию (в большинстве случаев являющуюся ветвью правой коронарной артерии и, примерно в 22% случаев, – левой огибающей артерии [11]),

которая может проходить по центру узла или эксцентрично [10].

В соответствии с современной моделью автоматической (пейсмейкерной, от англ. «pace» – темп, ритм, шаг и «to make» – делать, производить) активности DiFrancesco-Noble [12] такая деполяризация возникает в результате сложного взаимодействия различных ионных токов через мембрану пейсмейкерных клеток. Наиболее важными для достижения порогового потенциала возбуждения пейсмейкерных клеток являются неспецифический ток, переносимый преимущественно ионами  $\text{Na}^+$ , входящий  $\text{Ca}^{2+}$  и выходящий  $\text{K}^+$  ток.

В клетках СУ выделяют нейронные и сердечные  $\text{Na}^+$ -каналы, отличающиеся по чувствительности к яду тетродотоксину (нейронные  $\text{Na}^+$ -каналы более к нему чувствительны). Оба типа каналов участвуют в генерации импульсов, а сердечные – и в их проведении [5].

Доминирование СУ над остальными водителями ритма обеспечивается присутствием ему более высоким уровнем автоматизма, сверхчастым подавлением скрытых пейсмейкеров и электротоническим взаимодействием между сократительными и автоматическими клетками.

Потенциал действия, генерируемый пейсмейкерными клетками СУ, распространяется посредством специальных клеточных соединений – десмосом и нексусов, представленных белками коннексинами [4].

СУ приходится функционировать в условиях различных потребностей организма – от минимальных во время сна до максимальных при физических нагрузках. При этом для обеспечения адекватной частоты ЧСС используются весьма сложные и тонкие механизмы – изменение скорости диастолической деполяризации, мембранного потенциала покоя и порогового потенциала возбуждения клеток СУ. Это реализуется путем изменения соотношения симпатических и парасимпатических влияний или смены источника автоматизма внутри самого узла.

По современным представлениям, в СУ имеются центры автоматизма, ответственные за ритмовождение с разными частотами – одни из них отвечают за формирование минимальной, а другие – максимальной ЧСС.

### История изучения

Синаурикулярная (СА) блокада была впервые описана J. Mackenzie в 1902 г. во время эпидемии гриппа. В 1909 г. E. Laslet наблюдал приступ Морганьи-Адамса-Стокса у женщины 40 лет, у которой паузы между сокращениями сердца достигали 5 с. При этом предсердия останавливались вместе с желудочками, что, как подчер-

кивал автор, отличало это явление от «блокады сердца».

ЭКГ-описание дисфункции СУ впервые было сделано K.F. Wenckebach в 1923 г. D.S.Short в 1954 г. обратил внимание на чередование у некоторых больных синусовой брадикардии с ФП. Он назвал это «синдромом альтернирования брадикардии и тахикардии» (синдром Шорта).

В. Lown (1967) описал неустойчивое восстановление автоматизма СУ у ряда больных, подвергшихся электрической кардиоверсии. Он определил это состояние как СССР (sick sinus syndrome) [3].

### Эпидемиология

Нарушение функции СУ широко распространено среди лиц пожилого возраста и в большинстве случаев протекает бессимптомно. Женщины страдают этой патологией чаще [7]. У пациентов, которые впервые обращаются в клинику по поводу нарушений ритма сердца, СССР выявляется в 3% случаев, а среди лиц, страдающих синкопе неясной этиологии, этот синдром встречается у каждого третьего.

При хирургической коррекции врожденных пороков сердца и операциях на коронарных артериях СССР также является нередким отдаленным осложнением. Согласно некоторым данным [8], около 50% имплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС) в Европе и США связано с этим синдромом.

### Этиология синдрома слабости синусового узла

СССУ может быть обусловлен заболеваниями и медицинскими вмешательствами (табл. 1.) [5].

СССУ (ДСУ) может возникнуть и под действием лекарственных средств [4] (табл. 2.).

Помимо этого, нарушение функции СУ может быть следствием воздействия химических и физических факторов – ядов (к примеру, тетродотоксина), ионизирующего излучения, электротравмы, гипербилирубинемии, анемии и психосоматических расстройств.

### Патогенез и патоморфология

Считается, что одной из возможных причин замедления ритма сердца является нарушение функции или структуры  $\text{Na}^+$ -каналов пейсмейкерных клеток [13]. Установлено, что блокада кардиальных  $\text{Na}^+$ -каналов приводит к замедлению или прекращению генерации и проведения импульсов в СУ, сопровождается угнетением и функции автоматизма.

Важную роль в генезе ДСУ играет повышение активности парасимпатической системы или повышение чувствительности сердца к ней, что может быть связано с повреждением G-протеин сигнальных протеинов кардиомиоцитов (G protein signaling proteins). При морфологическом

**Таблица 1.**

Заболевания и медицинские вмешательства, связанные с синдромом слабости синусового узла

Первичные
Кардиомиопатии (ишемические или неишемические)
Врождённые пороки сердца
Дегенеративный фиброз
Инфекционные и воспалительные процессы
• Болезни Чагаса, Лайма, миокардит, саркоидоз, токсоплазмоз, дифтерия, эндокардит
Инфильтративные заболевания
• Амилоидоз, гемохроматоз, лимфома
Ишемическая болезнь сердца
Ревматологические заболевания
• Ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка
Хирургические травмы
• Сердечные вмешательства (абляция, катетеризация), операции по поводу врождённых и приобретенных пороков сердца, септальная миоэктомия
Вегетативные расстройства
• Гиперчувствительность каротидного синуса, нейрогенные факторы, физическая перегрузка, ситуационные воздействия (кашель, рвота и т.д.), синдром апноэ сна
Метаболические
• Ацидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипотермия, гипотиреоз, гипоксия

**Таблица 2.**

Медикаменты, которые могут вызывать/обострять брадиаритмии или нарушения проводимости

Антигипертензивные	Антиаритмические	Психоактивные	Другие
<ul style="list-style-type: none"> <li>β-адреноблокаторы (включая содержащиеся в глазных каплях, использующихся в лечении глаукомы)</li> <li>Клонидин</li> <li>Метилдопа</li> <li>Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов</li> <li>Резерпин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аденозин</li> <li>Амиодарон</li> <li>Дронедарон</li> <li>Флекаинид</li> <li>Прокаинамид</li> <li>Пропафенон</li> <li>Хинидин</li> <li>Соталол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Донепезил</li> <li>Литий</li> <li>Опиоидные анальгетики</li> <li>Фенотиазиновые противорвотные препараты и антипсихотики</li> <li>Фенитоин</li> <li>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</li> <li>Трициклические антидепрессанты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анестетики (пропофол)</li> <li>Каннабис</li> <li>Дигоксин</li> <li>Ивабрадин</li> <li>Миорелаксанты (сукцинилхолин)</li> </ul>

исследовании сердца лиц с органическим поражением СУ нередко выявляется амилоидоз, рубцовые изменения или гипертрофия миокарда [14].

**Классификация**

В настоящее время нет общепризнанной классификации. Однако в зависимости от механизма возникновения СССУ выделяют следующие формы [3]:

1. Начальные (первичные) – в их формировании задействован один из нижеперечисленных электрофизиологических механизмов:

а) брадикардическая – развивается при поражении центров автоматизма, ответственных за ритмовождение с минимальной ЧСС. Для нее характерна тяжелая ригидная синусовая брадикардия с частотой <45-50 мин--1 в покое или замещающие ритмы, возникающие в основном

в ночные часы. Брадикардия обычно является основным симптомом заболевания;

б) хронотропная (хронотропная недостаточность) – возникает при поражении центров автоматизма, осуществляющих ритмовождение с максимальной ЧСС. При этом отсутствует адекватный прирост ЧСС во время физических нагрузок;

На начальных стадиях развития СССУ эти формы могут протекать изолированно – при брадикардической форме возможен нормальный прирост ЧСС при нагрузках, а при хронотропной недостаточности может отсутствовать выраженная брадикардия в ночные часы.

в) постахикардическая – наблюдается при нарушении функции восстановления СУ. Она характеризуется продолжительными (более 2,5-3 с проверить сокращение.) паузами после окончания пароксизмов аритмий. Такое сочетан-

ние тахи- и брадикардии называют тахи-бради формой СССУ. Она характеризуется неадекватным увеличением ЧСС либо без видимых причин, либо в ответ на возрастание физической нагрузки. Тахи-бради форма встречается у 20-30% больных СССУ, находящихся на постоянной ЭКС;

г) блокадная – возникает при нарушении СА проведения, если органические изменения начинаются с перинодальной зоны СУ. Для этой формы СССУ характерны паузы с двукратным (и более) увеличением интервала РР.

2. Прогрессирующие:

а) сочетанная – в её формировании участвуют два «первичных» электрофизиологических механизма;

б) развернутая – в её формировании участвуют три и более «первичных» электрофизиологических механизма.

Эта классификация СССУ отражает стадийность заболевания. Как правило, начавшись с одной из начальных форм (а возможно, сразу с сочетанной), оно постепенно прогрессирует до развернутой формы СССУ. Однако нередко наблюдается волнообразное течение СССУ, когда у больных с начальными проявлениями синдрома они то выявляются, то исчезают, а у пациентов с явными признаками СССУ они то более, то менее выражены. Такие колебания обусловлены разными причинами – течением основного заболевания, динамикой вегетативных влияний, лекарственным воздействием и т.д.

В зависимости от характера развития различают латентное, интермиттирующее и манифестирующее течение СССУ.

Как вариант тяжелого течения синдрома выделяют бинодальную болезнь, которая проявляется сочетанием СССУ и нарушением атриовентрикулярной проводимости. Помимо этого, она часто сопровождается нарушением и внутрипредсердной проводимости.

#### **Клинические проявления**

СССУ имеет многообразные клинические проявления. Симптомы его неспецифичны, часто непродолжительны, изменчивы, могут появляться внезапно, прогрессировать и спонтанно регрессировать. Наиболее частыми клиническими признаками СССУ являются быстрая утомляемость, приступы сердцебиения, головокружения, обмороки (приступы Морганьи-Адамса-Стокса) [5]. Последние, как правило, вызываются различными нарушениями ритма и проводимости. По некоторым данным, обмороки отмечались у 62,5% больных с различного рода блоками и аритмиями.

Некоторые авторы [3, 15] в клиническом течении этого синдрома выделяют несколько стадий:

брадикардии – она характеризуется урежением синусового ритма менее 60 мин<sup>-1</sup>.

бради-тахикардии, для которой характерны частые беспричинные смены ритма от выраженной синусовой брадикардии до приступов тяжелой (обычно наджелудочковой) тахикардии (чаще – фибрилляция или трепетание предсердий).

ФП (постоянной). Интересно, что попытка восстановить ритм у этих пациентов (медикаментозной или электрической кардиоверсией) всегда заканчивается неудачей.

#### *Дополнительные методы исследования*

##### 1. Электрокардиография.

а) на стандартной ЭКГ у пациентов с СССУ можно выявить [8, 9]:

- синусовую брадикардию;
- СА блокады с формированием гетеротопического предсердного или нодального водителя ритма либо остановкой сердца (cardiac arrest);
- фибрилляцию предсердий;
- неадекватную активность СУ после кардиоверсии;
- периодическую флуктуацию расстояний между Т и Р волнами;
- внезапные беспричинные смены брадикардии и тахикардии.

Наиболее часто регистрируемыми ЭКГ-признаками являются синусовая брадикардия или СА блокады.

б) холтеровское мониторирование ЭКГ по информативности, естественно, значительно превосходит стандартную запись. Оно помогает выявить хронотропную недостаточность, частоту эпизодов, длительность предсердных аритмий и подобрать оптимальный метод стимуляции [16, 17];

в) имплантация кардиомонитора (loop recorder), работающего по принципу «черного ящика», помогает установить связь синкопе с нарушениями ритма и выбрать дальнейшее направление обследования и лечения [18];

г) ЭКГ высокого разрешения позволяет выявить наличие поздних предсердных потенциалов, ассоциирующихся с СССУ.

2. Электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

Это исследование позволяет получить дополнительную диагностическую информацию. Традиционно функция СУ оценивается по следующим электрофизиологическим параметрам: времени восстановления функции СУ (ВВФСУ), корригированному времени восстановления

функции СУ (КВВФСУ) и времени СА проведения (ВСАП).

В норме ВВФСУ не превышает 1500-1720 мс, а КВВФСУ – 525 мс [18]. ВСАП варьирует в широких пределах (от 72 мс до 300 мс), в связи с чем этот показатель является относительно малоинформативным диагностическим признаком.

При наличии дисфункции СУ, особенно органической природы, значительно увеличивается ВВФСУ, КВВФСУ и снижается ВСАП.

В ряде случаев (при подозрении на нейрогенную природу дисфункции СУ) ЭФИ проводят на фоне так называемой «вегетативной денервации» – предварительным парентеральным введением атропина и пропранолола. Полагают, что при гиперваготонической форме электрофизиологические изменения в СУ нормализуются после введения атропина в дозировке 0,04 мг/кг.

Абсолютные показания к проведению ЭФИ имеют пациенты, которым не смогли установить связь между аритмиями и симптомами после предварительного тщательного обследования.

ЭФИ относительно показано:

- пациентам с ДСУ для определения наиболее подходящего режима электрокардиостимуляции;

- пациентам с брадиаритмиями для выявления генеза этой аритмии (органическая, вегетативная, лекарственная) и выбора оптимального варианта терапии;

- пациентам с синусовой брадикардией, у которых клинические симптомы могут быть связаны с другой аритмией.

Проведение ЭФИ пациентам с дисфункцией СУ считается нецелесообразным, если его результат не повлияет на выбор дальнейшей тактики лечения. Также ЭФИ не показаны асимптомным пациентам с брадикардиями или кратковременными бессимптомными синусовыми паузами, возникающими только во время сна.

### 3. Нагрузочные пробы

В качестве нагрузочного теста используют аденозиновую пробу [16] – внутривенное болюсное введение аденозинтрифосфата в различных дозировках во время записи ЭКГ. О наличии СССУ свидетельствует удлинение интервала РР. Пробу рекомендуют проводить после вегетативной денервации парентеральным введением атропина и пропранолола. Чувствительность и специфичность теста сопоставима с холтеровским мониторингом и ЭФИ.

Нагрузочную ЭКГ используют для диагностики хронотропной недостаточности, состояния, в целом определяемого как неспособность увеличения ЧСС в соответствии с увеличением метаболических потребностей при физиче-

ской активности. Кроме того, нагрузочная проба позволяет выявить и скрытые нарушения АВ-проводимости.

### Другие методы

Помимо перечисленных, в диагностике ДСУ используют лабораторные [19, 20], генетические [21] и инвазивные методы исследования.

### Лечение

Прежде всего следует выявить причину синдрома и попытаться ее устранить. Лечение СССУ направлено на уменьшение выраженности симптомов и предотвращение его дальнейшего прогрессирования [22, 23]. Для этого используют консервативные и оперативные методы.

Консервативное лечение иногда эффективно при гиперваготонической природе дисфункции СУ [24, 25]. В этих случаях при брадикардии осторожно (опасность провоцирования тахикардии!) используют метилксантины (теофиллин), адреномиметики (миофедрин, изадрин, эфедрин), периферические вазодилаторы (нифидепин, гидралазин), холинолитики (атропин) [25-29].

Для лечения приступов тахикардии не менее осторожно (опасность брадикардии или асистолии) применяют сердечные гликозиды (дигоксин), β-блокаторы короткого или ультракороткого (ландилола гидрохлорид) действия, блокаторы Na-каналов (пропафенон, новокаинамид, хинидин). При появлении ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений используют антикоагулянты.

Оперативные методы лечения СССУ включают временную или постоянную ЭКС [30, 31]. Временную ЭКС рекомендуют проводить во время некардиальных (а иногда и кардиальных) оперативных вмешательств, что позволяет избежать или свести к минимуму риск интраоперационных осложнений.

Имплантация постоянных ЭКС является наиболее эффективным методом симптоматического лечения больных с СССУ [5].

В зависимости от необходимости применения ЭКС все пациенты делятся на 3 класса [32].

С абсолютными показаниями: класс I – больные, имеющие документально подтвержденные транзиторные или стойкие брадикардии либо синусовые паузы, сопровождающиеся клиническими симптомами (синкопальные состояния, застойная сердечная недостаточность), имеющие симптомы хронотропной недостаточности. И пациенты, у которых синусовая брадикардия является результатом необходимой медикаментозной терапии по поводу основного заболевания.

С относительными показаниями: класс IIa – пациенты, не имеющие четкой связи клиниче-

ских симптомов с брадикардией или имеющие брадикардию < 40 мин-1 с минимальной выраженной симптоматикой, с синкопе неясной этиологии и ранее выявленной ДСУ либо появляющейся при проведении провокационных тестов при ЭФИ;

Класс IIb – с минимально выраженной симптоматикой и брадикардией < 40 мин-1 во время сна.

С отсутствием показаний: класс III – имеющие ЭКГ-признаки СССУ без клинических симптомов либо обусловленные медикаментозной терапией, от которой можно отказаться, пациенты с отсутствием документально зафиксированных эпизодов брадикардии, но наличием клинических симптомов, которые могут выявляться и при брадикардии.

Холтеровское мониторирование ЭКГ позволяет наиболее оптимально подобрать способ ЭКС. При выявлении признаков хронотропной недостаточности показано использование частотно-адаптивных аппаратов.

При анализе пароксизмов предсердных аритмий – выявление пауз более 3 с. на фоне аритмии или регистрация эпизодов частоты сокращений желудочков < 40 мин-1 – определяют показания к имплантации DDDR систем стимуляции.

При длительности эпизодов предсердной аритмии более 50% всего времени суток у больных с «бради-тахи-синдромом» также оправдано использование двухкамерной частотно-адаптивной стимуляции, особенно при тахисистолии желудочков, поскольку существует вероятность проведения последующей операции катетерной деструкции АВ-соединения.

Предсердная и двухкамерная ЭКС при СССУ являются более физиологичными, чем желудочковая, при которой выше риск возникновения ФП и тромбоемболии [33]. Кроме того, риск развития нарушений АВ-проведения у пациентов с предсердной стимуляцией остается низким

даже при наличии сопутствующей АВ-блокады 2 степени Мобитц-1.

Предсердная и двухкамерная ЭКС не вызывают повышения артериального барорефлекса, выраженность которого связана с увеличением риска ВСС. В связи с этим желудочковая стимуляция у больных СССУ менее предпочтительна.

Новое поколение многокамерных пейсмекеров способно не только купировать брадикардию, но и предупреждать развитие предсердной тахикардии более чем у трети пациентов.

Когда СССУ сопровождается ФП, целесообразно выполнять хирургическую изоляцию легочных вен или высокочастотную абляцию эктопических очагов автоматизма. Абляцию следует проводить после первого эпизода тахикардии. Это позволяет на долгое время сохранить нормальный синусовый ритм, предотвратить развитие ФП и осложнений, связанных с ней (тромбоемболии, сердечная недостаточность).

Перспективным направлением в лечении СССУ считается стимуляция функции нативного пейсмекера или создание эктопического пейсмекерного очага посредством переноса генов в существующие кардиомиоциты либо трансплантации пейсмекерных (в том числе генетически модифицированных) клеток в сердце [4].

### Прогноз

СССУ существенно ухудшает качество жизни пациентов и нередко является непосредственной причиной их смерти. Прогностически неблагоприятными являются пожилой возраст, тяжесть возникшей аритмии и блокады сердца, сопутствующая кардиальная патология. Больные, у которых СССУ проявляется брадикардией, имеют лучший прогноз, чем те, у которых имеется «тахи-бради синдром» или развилась хроническая ФП.

Таким образом, СССУ представляет собой серьезную кардиологическую проблему, которая требует дальнейших поисков ее решения.

**Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

### СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

В лекции представлены современные данные, касающиеся одного из распространенных заболеваний проводящей системы сердца, сопряженного с высокой частотой нарушений ритма сердца, при котором наблюдается высокий риск внезапной сердечной смерти, – синдрома слабости синусового узла. Детально рассматриваются вопросы анатомии и физиологии синусового узла, понимание которых помога-

ет своевременной диагностике и разработке необходимой тактики ведения пациентов с указанным заболеванием. Кратко приведены исторические сведения, касающиеся изучения этого состояния, его эпидемиология, этиология, патогенез. Подробно представлена классификация описываемого синдрома, рассмотрены его клинические проявления, дополнительные методы исследования. Детально освещены подходы

лечения синдрома синусового узла, включая консервативное ведение пациентов, имплантацию электрокардиостимуляторов. Представлена информация, касающаяся прогноза таких пациентов.

**Ключевые слова:** синдром слабости синусового узла; нарушения ритма сердца; дисфункция синусового узла; синоатриальный узел; лечение.

*N.T. Vatutin, G.G. Taradin*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

## THE SICK SINUS SYNDROME

The lecture presents current data concerning one of the most common disorders of conduction system, in which there is a high risk of sudden cardiac death – sick sinus syndrome. The issues of the anatomy and physiology of the sinus node are examined in details, the understanding of which helps timely diagnosis and the development of the necessary program for the management of patients with this disease. Briefly historical information relating to the study of this condition is presented, its epidemiology, etiology, and pathogenesis. The classi-

fication of the described rhythm disturbance is presented in details, clinical manifestations, additional research methods are considered. The treatment approaches for this condition are described particularly, including conservative management of patients, implantation of pacemakers. Information regarding the prognosis of such patients is provided.

**Key words:** sick sinus syndromes; heart rhythm disorders; sinus node dysfunction; sinoatrial node; treatment.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Загоруйко А.Н., Гриценко Ю.П. Внезапная сердечная смерть. Часть 1. Факторы риска. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017; 2(4): 377-385.
2. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С., Шевелек А.Н. Внезапная сердечная смерть у больных гипертрофической кардиомиопатией. Кардиология. 2016; 1: 56-65 DOI: 10.18565/cardio.2016.1.56-651
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Складная Е.В. и др. Синдромы в кардиологии. Донецк, «Каштан», 2010, 278 с.
4. Slotwiner D.J., Raitt M.H., Del-Carpio Munoz F., et al. Impact of physiologic versus right ventricular pacing among patients with left ventricular ejection fraction greater than 35%: a systematic review for the 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2019 Sep;16(9):e280-e298. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.035
5. Shen W.K., Sheldon R.S., Benditt D.G., et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136:e60-122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000499
6. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2016;133:e506-74. doi: 10.1161/CIR.0000000000000311
7. Ahmed H.M., Al-Mallah M.H., Keteyian S.J., et al. Sex-specific maximum predicted heart rate and its prognosis for mortality and myocardial infarction. Med Sci Sports Exerc. 2017;49:1704-10. doi: 10.1249/MSS.0000000000001285
8. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A., et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart As-

## REFERENCES

1. Vatutin N.T., Sklyanaya E.V., Zagorujko A.N., Gricenko Ju.P. Vnezapnaya serdechnaya smert'. Chast' 1. Faktory riska. [Sudden cardiac death. Part 1. Risk Factors]. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2017; 2(4): 377-385. (in Russian).
2. Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S., Shevelek A.N. Vnezapnaya serdechnaya smert' u bol'nykh gipertroficheskoi kardiomiopatii. [Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. Kardiologiya. 2016; 1: 56-65 doi: 10.18565/cardio.2016.1.56-651 (in Russian).
3. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Sklyanaya E.V. i dr. Sindromy v kardiologii. [The syndromes in the cardiology]. Donetsk, «Kashtan», 2010, 278 (in Russian).
4. Slotwiner D.J., Raitt M.H., Del-Carpio Munoz F., et al. Impact of physiologic versus right ventricular pacing among patients with left ventricular ejection fraction greater than 35%: a systematic review for the 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2019 Sep;16(9):e280-e298. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.035
5. Shen W.K., Sheldon R.S., Benditt D.G., et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136:e60-122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000499
6. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2016;133:e506-74. doi: 10.1161/CIR.0000000000000311
7. Ahmed H.M., Al-Mallah M.H., Keteyian S.J., et al. Sex-specific maximum predicted heart rate and its prognosis for mortality and myocardial infarction. Med Sci Sports Exerc. 2017;49:1704-10. doi: 10.1249/MSS.0000000000001285
8. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A., et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart As-

- sociation Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2012;127:e283-352. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276ce9b
9. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:e333-e381. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000627
  10. Saremi F., Krishnan S. Cardiac conduction system: anatomic landmarks relevant to interventional electrophysiologic techniques demonstrated with 64-detector CT. *Radiographics*. 2007 Nov-Dec;27(6):1539-65; discussion 1566-7. doi: 10.1148/rg.276075003
  11. Vikse J., Henry B.M., Roy J., et al. Anatomical variations in the sinoatrial nodal artery: a meta-analysis and clinical considerations. *PLoS One*. 2016 Feb 5;11(2):e0148331. doi: 10.1371/journal.pone.0148331.
  12. DiFrancesco D., Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985 Jan 10;307(1133):353-98. doi: 10.1098/rstb.1985.0001
  13. Mezzano V., Liang Y., Wright A.T., et al. Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function. *Cardiovasc Res*. 2016;111:274-86. doi: 10.1093/cvr/cvw085
  14. Dharod A., Soliman E.Z., Dawood F., et al. Association of asymptomatic bradycardia with incident cardiovascular disease and mortality: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *JAMA Intern Med*. 2016;176:219-27. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7655
  15. Nielsen J.C., Thomsen P.E., Hojberg S., et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:686-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehr022
  16. AlJaroudi W.A., Alraies M.C., Wazni O., et al. Yield and diagnostic value of stress myocardial perfusion imaging in patients without known coronary artery disease presenting with syncope. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:384-91. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000051
  17. Steinberg J.S., Varma N., Cygankiewicz I., et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14:e55-e96. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
  18. Erne P., Iglesias J.F., Urban P., et al. Left bundle-branch block in patients with acute myocardial infarction: Presentation, treatment, and trends in outcome from 1997 to 2016 in routine clinical practice. *Am Heart J*. 2017;184:106-13. doi: 10.1016/j.ahj.2016.11.003
  19. Chon S.B., Kwak Y.H., Hwang S.S., et al. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective cross-sectional study. *J Crit Care*. 2013;28:1112.e7-13. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.08.013
  20. Wan D., Blakely C., Branscombe P., et al. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. *Am J Cardiol*. 2018;121:1102-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.026
  21. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308-39. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
  22. Jackson L.R. 2nd, Rathakrishnan B., Campbell K., et al. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40:442-50. doi: 10.1111/pace.13030
  23. Peretto G., Durante A., Limite L.R., et al. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:615987. doi: 10.1155/2014/615987
  24. Gee S.W., Karsies T.J. Listeria meningitis-associated bradyarrhythmia treated with isoproterenol. *Am J Emerg Med*. 2014;23:100-102. doi: 10.1016/j.ajem.2013.08.013
  25. ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2012;127:e283-352. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276ce9b
  9. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:e333-e381. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000627
  10. Saremi F., Krishnan S. Cardiac conduction system: anatomic landmarks relevant to interventional electrophysiologic techniques demonstrated with 64-detector CT. *Radiographics*. 2007 Nov-Dec;27(6):1539-65; discussion 1566-7. doi: 10.1148/rg.276075003
  11. Vikse J., Henry B.M., Roy J., et al. Anatomical variations in the sinoatrial nodal artery: a meta-analysis and clinical considerations. *PLoS One*. 2016 Feb 5;11(2):e0148331. doi: 10.1371/journal.pone.0148331.
  12. DiFrancesco D., Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985 Jan 10;307(1133):353-98. doi: 10.1098/rstb.1985.0001
  13. Mezzano V., Liang Y., Wright A.T., et al. Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function. *Cardiovasc Res*. 2016;111:274-86. doi: 10.1093/cvr/cvw085
  14. Dharod A., Soliman E.Z., Dawood F., et al. Association of asymptomatic bradycardia with incident cardiovascular disease and mortality: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *JAMA Intern Med*. 2016;176:219-27. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7655
  15. Nielsen J.C., Thomsen P.E., Hojberg S., et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:686-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehr022
  16. AlJaroudi W.A., Alraies M.C., Wazni O., et al. Yield and diagnostic value of stress myocardial perfusion imaging in patients without known coronary artery disease presenting with syncope. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:384-91. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000051
  17. Steinberg J.S., Varma N., Cygankiewicz I., et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14:e55-e96. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
  18. Erne P., Iglesias J.F., Urban P., et al. Left bundle-branch block in patients with acute myocardial infarction: Presentation, treatment, and trends in outcome from 1997 to 2016 in routine clinical practice. *Am Heart J*. 2017;184:106-13. doi: 10.1016/j.ahj.2016.11.003
  19. Chon S.B., Kwak Y.H., Hwang S.S., et al. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective cross-sectional study. *J Crit Care*. 2013;28:1112.e7-13. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.08.013
  20. Wan D., Blakely C., Branscombe P., et al. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. *Am J Cardiol*. 2018;121:1102-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.026
  21. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308-39. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
  22. Jackson L.R. 2nd, Rathakrishnan B., Campbell K., et al. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40:442-50. doi: 10.1111/pace.13030
  23. Peretto G., Durante A., Limite L.R., et al. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:615987. doi: 10.1155/2014/615987
  24. Gee S.W., Karsies T.J. Listeria meningitis-associated bradyarrhythmia treated with isoproterenol. *Am J Emerg Med*. 2014;23:100-102. doi: 10.1016/j.ajem.2013.08.013

- 2015;33:306.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2014.06.022
25. Link M.S., Berkow L.C., Kudenchuk P.J., et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132:P444-64. doi: 10.1161/CIR.0000000000000261
  26. Graudins A., Lee H.M., Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:453-61. doi: 10.1111/bcp.12763
  27. St-Onge M., Anseeuw K., Cantrell F.L., et al. Experts consensus recommendations for the management of calcium channel blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med*. 2017;45:e306-15. doi: 10.1097/CCM.0000000000002087
  28. Roberts D.M., Gallapathy G., Dunuwille A., et al. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:488-95. doi: 10.1111/bcp.12814
  29. Gee S.W., Karsies T.J. Listeria meningitis-associated bradycardia treated with isoproterenol. *Am J Emerg Med*. 2015;33:306.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2014.06.022
  30. Muñoz Bono J., Prieto Palomino M.A., Macías Guarsa I., et al. Efficacy and safety of non-permanent transvenous pacemaker implantation in an intensive care unit. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2011;35:410-6. doi: 10.1016/j.medin.2011.04.003
  31. Bektas F., Soyuncu S. The efficacy of transcutaneous cardiac pacing in ED. *Am J Emerg Med*. 2016;34:2090-3. doi: 10.1016/j.ajem.2016.07.022
  32. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138:e272-391. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035
  33. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282-93. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435
  - tors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:615987. doi: 10.1155/2014/615987
  24. Gee S.W., Karsies T.J. Listeria meningitis-associated bradycardia treated with isoproterenol. *Am J Emerg Med*. 2015;33:306.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2014.06.022
  25. Link M.S., Berkow L.C., Kudenchuk P.J., et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132:P444-64. doi: 10.1161/CIR.0000000000000261
  26. Graudins A., Lee H.M., Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:453-61. doi: 10.1111/bcp.12763
  27. St-Onge M., Anseeuw K., Cantrell F.L., et al. Experts consensus recommendations for the management of calcium channel blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med*. 2017;45:e306-15. doi: 10.1097/CCM.0000000000002087
  28. Roberts D.M., Gallapathy G., Dunuwille A., et al. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:488-95. doi: 10.1111/bcp.12814
  29. Gee S.W., Karsies T.J. Listeria meningitis-associated bradycardia treated with isoproterenol. *Am J Emerg Med*. 2015;33:306.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2014.06.022
  30. Muñoz Bono J., Prieto Palomino M.A., Macías Guarsa I., et al. Efficacy and safety of non-permanent transvenous pacemaker implantation in an intensive care unit. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2011;35:410-6. doi: 10.1016/j.medin.2011.04.003
  31. Bektas F., Soyuncu S. The efficacy of transcutaneous cardiac pacing in ED. *Am J Emerg Med*. 2016;34:2090-3. doi: 10.1016/j.ajem.2016.07.022
  32. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138:e272-391. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035
  33. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282-93. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435

УДК 616.127-008.9-07-085  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).440

**И.С. Греков, М.В. Грушина**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

### **ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ**

Ознакомить студентов и врачей-интернов с современными представлениями о классификации, этиопатогенезе и клинической диагностике метаболических поражений миокарда.

### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

На сегодняшний день наиболее актуальным вопросом современной клинической кардиологии остается проблема функциональных расстройств сердечно-сосудистой системы. Точные данные, отражающие распространенность подобной патологии среди пациентов с поражением сердца, до сих пор остаются неизвестными. Причиной этого могут служить нерешенные вопросы относительно классификации и терминологии функциональных болезней сердца. Однако среди множества патологических состояний, которые можно отнести к потенциально обратимой кардиальной патологии, особое место занимают метаболические расстройства, приводящие к временной или стойкой дисфункции сердечной мышцы. В литературе можно встретить несколько терминов, характеризующих метаболические нарушения в миокарде, – миокардозы, миокардии, миокардиодистрофии, метаболическая кардиомиопатия [1]. Среди отечественных клиницистов наиболее распространен термин «миокардиодистрофия», который впервые был введен и описан Г.Ф. Лангом в 1935 году. В свою очередь термин «метаболическая кардиомиопатия» чаще употребляется в англоязычной литературе и используется в зарубежной клинической практике [1]. При этом данные понятия являются синонимами и описывают единый клинико-патологический процесс. Сам термин «кардиомиопатия» был предложен W. Brigden в 1957 году для обозначения заболеваний миокарда неизвестной этиологии, сопровождающихся значительным увеличением границ сердца, электрокардиографическими изменениями, прогрессирующим течением с разви-

тием сердечной недостаточности и в большинстве случаев неблагоприятным прогнозом [2].

Так, в течение последующих 50 лет были предприняты попытки создать универсальную классификацию кардиомиопатий. В 1964 году J. Goodwin предложил классификацию, основанную на структурно-функциональных изменениях в сердце, которая включала несколько форм кардиомиопатий: застойная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, констриктивная кардиомиопатия и облитерирующая кардиомиопатия. В 1980 году Всемирная организация здравоохранения представила новую классификацию, включавшую четыре основных типа кардиомиопатий: дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную и неклассифицированные кардиомиопатии. В 1995 году той же организацией был добавлен еще один вид кардиомиопатии – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка [3].

На современном этапе наиболее удачной отечественной классификацией, описывающей некоронарогенные заболевания сердца, куда также можно отнести и метаболическое поражение миокарда, является классификация Н.Р. Палеева и Ф.Н. Палеева (2009 год) [4]. В ее основе лежит разделение всех поражений миокарда на миокардиодистрофии, миокардиты, кардиомиопатии и генетически детерминированные поражения миокарда. При этом миокардиодистрофии не совсем тождественны кардиомиопатиям и выделены в отдельную группу вторичных некоронарогенных заболеваний.

Следует иметь в виду, что ни одна из существующих классификаций на данный момент не удовлетворяет полным представлениям об этиопатогенезе подобных поражений миокарда и, соответственно, не может рассматриваться клиницистами как окончательная. Возникшая путаница при использовании термина «кардиомио-

патия» требует более совершенной классификации с использованием этиологии и структурно-функциональных критериев.

### **Общие вопросы метаболических поражений миокарда**

Метаболическая кардиомиопатия – невоспалительное поражение миокарда различной этиологии, в основе которого лежат нарушения процессов образования энергии и обмена веществ, в дальнейшем приводящее к дистрофии миокарда и недостаточности сократительной и других функций сердца [5].

По данным различных исследований, диагностировать такое поражение сердца удается лишь в 25-60% случаев [6]. Прежде всего, это связано с неспецифическими клиническими и лабораторными проявлениями, а также с тем, что подобное нарушение не является самостоятельной нозологической единицей, а выступает в качестве осложнения ряда других патологических состояний. Ниже приведены основные этиопатогенетические причины возникновения метаболических расстройств в миокарде:

- нарушение жирового и белкового обмена (недостаточное питание, ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, наследственные заболевания);
- гипо- и авитаминозы;
- эндокринная патология (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность);
- острые и хронические инфекции (в том числе тонзиллит);
- климактерический период;
- анемии;
- электролитный дисбаланс;
- хроническая и острая алкогольная интоксикация;
- воздействие физических факторов (ионизирующее излучение, перегревание, переохлаждение);
- воздействие химических факторов (действие ядов и лекарственных веществ).

При этом в некоторых случаях точное определение метаболических расстройств отражается в наименовании самой кардиомиопатии, например: при поражении органа на фоне гормонального дисбаланса во время климактерического периода говорят о климактерической кардиомиопатии, при поражении вследствие действия патогенных микроорганизмов (при хроническом тонзиллите) – о тонзиллогенной кардиомиопатии, при острых или хронических интоксикация алкоголя – об алкогольной кардиомиопатии.

Патофизиологические и патоморфологические аспекты

Общность всех патологических процессов, независимо от этиологии повреждения, сводится к возникновению гипоксического состояния в клетках миокарда. Общее снижение клеточного АТФ приводит к недостаточному сцеплению актина и миозина, вследствие чего адаптивным ответом сердца на снижение сократимости является формирование гипертрофии. Уменьшение продукции энергии в поврежденной сердечной мышце приводит к снижению плотности капилляров, что, наряду с относительно большим диаметром гипертрофированных кардиомиоцитов, ухудшает диффузию кислорода и обуславливает еще большее нарастание гипоксии в клетках. Параллельно с этим развивается митохондриальная дисфункция, что связано с уменьшением окисления жирных кислот, с накоплением липидов в цитоплазме. Чрезмерное накопление жиров и других продуктов метаболизма инициирует процесс апоптоза клеток. Помимо нарушения окисления жирных кислот, нарушаются и процессы окислительного фосфорилирования, в конечном итоге приводящие к изменению кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. Ацидоз в еще большей степени нарушает ряд процессов, участвующих в каскаде «расслабление-сокращение», результатом чего является повышение концентрации кальция в цитозоле и очаговый лизис миофибрилл [5].

В патогенезе всех метаболических нарушений наблюдаются определенные закономерности развития. Основная роль в возникновении большинства метаболических кардиомиопатий принадлежит чрезмерной активации симпатoadренальной системы и связанной с ней гиперкатехоламинемией. Действие симпатoadренальной системы прежде всего обусловлено трофическим влиянием на сердечную мышцу. Избыточное содержание катехоламинов в крови приводит к повышению потребности миокарда в энергии, что связано с ингибированием процессов дыхания в митохондриях и большого поступления кальция в кардиомиоциты с одновременным его депонированием в цитоплазме тех же клеток, что ведет к ряду патологических процессов, описанных выше. Большое значение в развитии метаболических кардиомиопатий имеет и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 7].

Особая роль в возникновении и в особенности прогрессирования метаболической кардиомиопатии принадлежит реакциям свободно-радикального перекисного окисления липидов. При этом повреждаются мембраны и связанные с ними ферменты, которые могут запускать как внешний, так и внутренний путь активации апоптоза [7].

Морфологические изменения, происходящие на начальных этапах патофизиологических процессов, в первую очередь затрагивают наиболее чувствительные компоненты клетки – эндоплазматический ретикулум и митохондрии и зачастую являются обратимыми. Поэтому устранение патогенной причины, как правило, приводит к полному восстановлению микроструктур клетки. При длительном и интенсивном воздействии повреждающих факторов на сердечную мышцу развиваются глубокие и необратимые изменения, что выражается в развитии некроза и миокардиофиброза. В результате уменьшения функционирующей части миокарда в оставшихся клетках происходит гиперплазия митохондрий и эндоплазматической сети и других функционально значимых органелл. Итогом таких компенсаторных реакций является гипертрофия миокардиальных клеток. Именно этим объясняется высокая частота гипертрофической формы среди кардиомиопатий метаболического генеза [8].

#### **Некоторые особенности патогенеза при различных заболеваниях и состояниях**

При сахарном диабете в основе нарушения метаболизма миокарда лежит недостаточность инсулина и толерантность к глюкозе. Известно, что гипергликемия ослабляет способность церулоплазмينا и альбумина к связыванию сывороточной меди, в результате чего повышается концентрация меди во внеклеточном матриксе, что ведет к увеличению оксидативного стресса и фиброзу посредством стимуляции окислительно-восстановительных реакций кардиомиоцита. Некоторые исследования свидетельствуют в пользу того, что оксидативный стресс может влиять непосредственно на группу клеток CPC (cardiac progenitor cell) – основных предшественников кардиальных клеток, изменяя их функциональные способности [9]. При данной патологии выделяют три основных механизма миокардиального повреждения: нарушение общего клеточного метаболизма, поражение микроциркуляторного русла и нейровегетативную дисфункцию.

В ряде исследований показано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система при сахарном диабете играет более важную роль в патогенетических механизмах, нежели гиперкатехоламинемия. У пациентов с данной патологией для активации этой системы достаточно лишь небольшой дилатации камер сердца, в то время как у пациентов без сахарного диабета ренин-ангиотензин-альдостероновая система активируется только во время чрезмерного растяжения миокарда. Однако некоторые авторы полагают, что, наряду с этим, важным фактором ге-

неза кардиомиопатий является преобладание так называемых контринсулярных гормонов, и прежде всего глюкокортикоидов, катехоламинов, глюкагона адренкортикотропного и соматотропного гормонов [10].

Патоморфологические изменения сердечной мышцы при сахарном диабете прежде всего связаны с развитием фиброза миокарда. Основой дистрофических изменений служит значительная микроангиопатия с отложением гликопротеинов в стенках сосудов и утолщением их стенок, а также дегенеративные изменения симпатических ганглиев, которые характеризуются потерей синаптических пузырьков и появлением больших вакуолей в этих клетках. Немаловажное значение в фибротических изменениях и функциональных нарушениях играет дисбаланс определенных групп металлопротеиназ и дезорганизация миофибрилл [10, 11].

Патогенез при тиреотоксикозе обусловлен чрезмерным влиянием тиреоидных гормонов на обменные процессы в миокарде, симпатическую иннервацию сердца и гемодинамические характеристики. Гормоны щитовидной железы в больших концентрациях способны влиять на внутриклеточную деятельность митохондрий, нарушают их проницаемость и оказывают прямое влияние на разобщение процессов окислительного фосфорилирования [5, 12], в результате чего сократительная способность сердца значительно снижается. Однако на начальных этапах заболевания выявляется повышенная способность миокарда к сокращению. Это связано с непосредственным влиянием тиреоидных гормонов на миокард и изменением симпатического влияния. При этом наблюдаются значительные гемодинамические изменения, связанные с увеличением сопротивления в малом круге и уменьшением в большом более чем на 50 %. В результате левые отделы сердца испытывают диастолическую перегрузку, а правые – как диастолическую, так и систолическую. Нарушение энергетических процессов не позволяет компенсировать работу миокарда увеличением мышечной массы, что, несомненно, ведет к быстрому развитию сердечной недостаточности. Изменение мембранных структур клеток синусового узла приводит к возникновению процессов спонтанной деполяризации и возникновению внеочередных импульсов у таких пациентов [5, 13].

Несмотря на разнообразное влияние тиреоидных гормонов на кардиомиоциты, патолого-анатомические изменения в клетке носят неспецифический характер общих дистрофических изменений.

При наступлении менопаузы основное влияние на обменные процессы всего миокарда оказывает недостаточное количество эстрогенов в организме, в результате чего, помимо снижения метаболизма клетки, наблюдается нарушение метаболизма во всем организме. Особое значение придают климактерической гипертензии, обусловленной нарушенной регуляцией сосудистого тонуса при гипоестрогении и отсутствием депрессорного воздействия фолликулярного гормона [5].

Патоморфологические изменения в миокарде носят обратимый характер и очень редко заканчиваются развитием фибротических изменений.

При алкогольном поражении сердца метаболическая кардиомиопатия развивается вследствие токсического действия ацетальдегида на органеллы клетки и основные пути утилизации энергии. Непрямое воздействие алкоголя на сердце связано с влиянием на функциональный аппарат надпочечниковых структур и нервную регуляцию.

Характерной особенностью морфологических изменений является жировая дистрофия клеток миокарда. Отмечается развитие отека клеточных структур, исчезновение исчерченности кардиомиоцитов, изменение мембранных структур клеток сердечной мышцы и нейронов сердца [14].

При нарушении жирового обмена, в частности при ожирении, наблюдается изменение свойств адипоцитов, которые начинают активно продуцировать ряд веществ, способных изменять сосудистый тонус. Параллельно изменяется уровень адипонектина – основного белка регулятора липидного обмена в тканях. В результате происходит стимуляция симпатической нервной системы, высвобождение минералокортикоидов и стимуляция гипоталамо-гипофизарной системы. Роль последней заключается в контроле потребления пищи. При ожирении наблюдается нарушение функционирования данной системы, что приводит к мотивации потребления пищи в избыточном количестве и отсутствию обратной связи, обеспечивающей устойчивый гомеостаз. Огромную роль в патогенезе кардиомиопатий метаболического генеза при ожирении играет развитие инсулинорезистентности и, соответственно, гиперинсулинемии. В результате этого нарушается электролитный обмен, что способствует развитию артериальной гипертензии [15]. Увеличенный объем циркулирующей жидкости ведет к перегрузке левых отделов сердца и формированию гипертрофии миокарда (при ожирении часто наблюдается развитие диффузной гипертрофии сер-

дечной мышцы). Компенсаторно увеличивается ударный объем, который может достигать 10 литров в минуту, при этом треть этого объема идет на кровоснабжение жировой ткани. Изменение гемодинамики способствует формированию сократительной дисфункции, что в конечном итоге ведет к гипоксии миокарда и формированию необратимых дистрофических изменений [5, 15, 16].

При макроскопическом исследовании сердца отмечается так называемое *cor adiposum* – атрофия мышечных волокон с замещением их жировой тканью.

#### **Клинико-диагностические особенности метаболических кардиомиопатий**

Данный вид поражения миокарда не имеет характерной клинической картины и зачастую протекает бессимптомно, что и составляет определенные диагностические трудности. Основными проявлениями такой патологии являются симптомы основного заболевания. Однако при физикальном осмотре нередко можно выявить приглушенность тонов и наличие шумов, особенно в области верхушки сердца с одновременным расширением границ органа. В анамнезе таких пациентов будет отмечаться дискомфорт в области груди с кардиалгическими проявлениями. В некоторых случаях отмечается наличие отеков, одышки и других ишемических эквивалентов, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда. Необходимо отметить, что выраженная сердечная недостаточность развивается относительно редко и в основном встречается в конечной стадии заболевания.

Основным в диагностике всех метаболических нарушений миокарда являются электрокардиографические данные. В дифференциальной диагностике могут иметь значение нагрузочные и медикаментозные пробы, а в случае необходимости – проведение коронарографии [5].

#### **Клиническая картина поражения миокарда при сахарном диабете**

Характерным признаком диабетической кардиомиопатии является быстрое прогрессирование фиброза с развитием диастолической дисфункции. Систолическая дисфункция, как правило, возникает позже и обычно следует за диастолической. Нейропатия у таких пациентов приводит к возникновению тахикардии в покое и появлению болей в предсердечной области. Следует иметь в виду, что пациенты с ювенильной формой сахарного диабета могут не отмечать кардиалгических проявлений вовсе [6, 17]. Нередко наблюдаются клинические признаки сердечной недостаточности.

**Диагностика диабетической кардиомиопатии**

Электрокардиографические признаки диабетического поражения сердца не являются строго специфичными. Довольно часто можно наблюдать нарушение внутрижелудочковой проводимости, изменение сегмента ST и уплощение зубца T. Приступы тахикардии встречаются намного чаще, чем брадикардии.

Значение ультразвукового исследования при данной патологии не всегда однозначно. Так, следует помнить, что диастолическая дисфункция часто не обнаруживается во время стандартной двухмерной эхокардиографии. В то же время использование доплерографии для выявления изменения пиковой систолической скорости кровотока позволяет обнаружить систолическую дисфункцию у 24% пациентов с сахарным диабетом без сопутствующего ишемического повреждения сердца и/или гипертрофии левого желудочка. Диабетическая кардиомиопатия может выявляться даже у пациентов без клинических проявлений, с нормальной функцией и размерами левого желудочка в покое. У таких пациентов дисфункцию левого желудочка на ранних стадиях заболевания можно спровоцировать физической нагрузкой [8]. Таким образом, исследование сердечной деятельности после физической нагрузки может помочь в выявлении ранней сократительной дисфункции у пациентов с данным заболеванием.

**Клиническая картина кардиомиопатии при тиреотоксикозе**

Помимо таких общих неспецифических проявлений, как повышенная возбудимость, слабость в мышцах, потливость, тремор верхних конечностей, потеря веса, для «тиреотоксического сердца» характерен ряд патогномичных признаков. В первую очередь это касается жалоб на возникновение учащенного сердцебиения в состоянии покоя, которое усиливается еще больше во время даже небольшой физической нагрузки. При этом больные часто отмечают появление более колющего характера, порой напоминающие стенокардитические, в области сердца. При физикальном осмотре может отмечаться пульсация в предсердечной области. Во время аускультации наблюдается увеличение громкости первого тона с систолическим шумом на верхушке. При измерении системного артериального давления отмечаются его повышенные значения. Для таких больных характерна одышка в покое и быстрое развитие правожелудочковой сердечной недостаточности [5, 12].

**Диагностика тиреотоксического поражения сердца**

При тиреотоксическом поражении миокарда зачастую требуется дифференциальная ди-

агностика с ишемическим повреждением, так как наблюдаются классические электрокардиографические признаки острого инфаркта миокарда. Ключевым моментом такой диагностики является наличие высоких значений свободного тироксина и снижение тиреотропного гормона. Также на ЭКГ могут отмечаться увеличенные зубцы P и нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий. При Эхо-КГ отмечается снижение общей сократительности миокарда.

**Клиническая картина при климактерической кардиомиопатии**

Для таких больных характерно наличие кардиалгии частого и продолжительного характера, которая не провоцируется психическим или эмоциональным перенапряжением. Появляется ощущение нехватки воздуха и «неудовлетворенности вдохом». Очень четко прослеживаются основные проявления климактерического синдрома – от эмоциональной лабильности до ухудшения когнитивных функций. При этом последствием таких изменений может быть развитие симптоматической артериальной гипертензии. При мужском климаксе могут отмечаться расстройство мочеиспускания, снижение полового влечения и потенции. При объективном обследовании у таких пациентов обычно отмечается несоответствие между обилием жалоб и отсутствием действительных клинических признаков коронарной или сердечной недостаточности.

**Диагностика климактерических поражений миокарда**

К основным электрокардиографическим проявлениям относят изменения зубца T в V1-V4. При этом характер изменения может проявляться чередованием периодов элевации и депрессии зубцов, которые не совпадают с клиническими проявлениями. Нередко определяются нерегулярные сокращения с возникновением желудочковых экстрасистол.

При дополнительных методах визуализации миокарда специфических признаков не наблюдается, если к основному поражению не присоединяется ишемическая болезнь сердца [18, 19].

**Клиническая картина и диагностика поражения сердца при алкогольной интоксикации**

В анамнезе таких больных, как правило, фигурирует частое и хроническое злоупотребление алкоголем. При этом ранним проявлением подобной кардиомиопатии являются появление приступов тахикардии и одышки при выполнении умеренной физической нагрузки. Для таких пациентов характерно наличие нарушения ритма в виде желудочковых экстрасистол, фибрилляции предсердий (что позволяет заподозрить наличие алкогольного поражения мио-

карда у мужчин молодого возраста при отсутствии других причин, способных вызвать приступы фибрилляции предсердий) и/или нарушения проводимости в виде блокад, что довольно часто наблюдается при однократном употреблении большого количества алкоголя – синдром «праздничного» сердца. [5,20] Нередкой является и картина дилатации левого желудочка с присоединением систолической дисфункции. Также могут отмечаться общие неспецифические симптомы – тремор верхних конечностей, возбуждение, гиперемия лица, потливость, повышение артериального давления и т.п.

Диагностика на раннем этапе заключается в выявлении дистрофических изменений на электрокардиограмме. Данные дополнительных методов исследования также не являются строго специфичными. Поэтому диагноз «алкогольная кардиомиопатия» основывается на комплексной оценке анамнеза, основных и дополнительных методов исследования.

#### **Клиническая картина поражения миокарда при ожирении**

Гемодинамически значимые нарушения могут наступать у пациентов, имеющих индекс массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>. Однако поражение сердечной мышцы может наступать при показателе в 30 кг/м<sup>2</sup>. У таких больных отмечается ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка, возможны отеки на нижних конечностях. Сердце изменяет свое положение на поперечное. Нарушения ритма и повышенные значения артериального давления также характерны для таких больных, нередко диагностируется синдром Пиквика.

#### **Диагностика кардиомиопатии при ожирении**

На электрокардиограмме отмечаются сниженные сегменты ST в I, II, V5 и V6, а также отклонение электрической оси влево. Возможны признаки гипертрофии, преимущественно левого желудочка. При проведении доплероэхокардиографии определяются признаки диастолической, а позднее и систолической недостаточности. Возможно расслоение листков перикарда за счет отложения жира. Однако метод ультразвукового исследования не всегда является достоверным, за счет изменения положения самого органа. Границы сердца всегда расширены, что особенно хорошо визуализируется на рентгенограмме, причем зачастую такое расширение бывает из-за отложения жира в области верхушки сердца [20, 21].

#### **Общие аспекты терапии метаболического повреждения миокарда**

Лечение метаболической кардиомиопатии начинается с устранения этиологического фактора. При этом, независимо от причины, следу-

ет ограничить воздействие стрессовых факторов, в том числе курения и употребление спиртного. Следует всегда помнить, что все метаболические нарушения миокарда всегда обратимы при своевременном их лечении. Поэтому параллельно с устранением основной патологии необходимо применить комплекс мероприятий, направленных на недопущение развития тяжелой гипоксии клеток, то есть восстановить процессы транспорта кислорода и его утилизации. В последнее время большое внимание уделяют роли серотонинергической системы в регуляции стрессорной реакции. С этой целью используют никотинамид, который проявляет способность стимулировать процессы аэробного окисления и обмен гликогена, тем самым повышая устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии. Прямое цитопротекторное действие на сердечную мышцу в условиях гипоксии оказывает триметазидин. Помимо устранения гипоксии, следует откорректировать и основной обмен в клетке. Это достигается определенным рядом биологически активных веществ гормональной природы, витаминов, стимуляторами и блокаторами вегетативной нервной системы, ферментами и другими метаболитами. Например, при нарушениях окислительного фосфорилирования используют витамины группы В (В1 и В2), липоевую и пантотеновую кислоты. Витамины группы Е, С, а также никотиновую кислоту применяют в качестве антиоксидантов, тем самым уменьшают цитотоксическое воздействие свободных радикалов. Для нормализации функции миокарда огромное значение имеет своевременное и достаточное поступление аминокислот в клетки. Для улучшения их усвоения рекомендуется назначать их в комплексе с анаболическими стероидами (нандролон, метандиенон). А чтобы максимально усилить процессы биосинтеза белка, назначают соли оротовой кислоты [5, 20].

Коррекцию ионного состава осуществляют преимущественно при прогрессировании дистрофических изменений в миокарде. При этом используют калия хлорид, магния аспарагинат. Продолжительность интенсивной метаболической терапии на ранних стадиях у пациентов с преимущественно функциональными нарушениями составляет около трех недель. При прогрессировании дистрофических изменений и выявлении органического поражения сердца курс терапии повторяют несколько раз в год.

В остальном лечение подобной патологии заключается в симптоматической терапии. При лечении артериальной гипертензии назначают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, диуретики, бета-адреноблокаторы [5, 10, 22]. Лечение сердечной недостаточности не

имеет специфической терапии, однако следует иметь в виду, что в большинстве случаев сердечная недостаточность при метаболической кардиомиопатии резистентна к сердечным гликозидам и успех терапии целиком зависят от степени восстановления нарушенного обмена веществ в миокарде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические поражения миокарда составляют значительную долю среди всех функциональных и некоронарогенных заболеваний сердца. Поэтому знание врача об особенностях клиники и диагностики различных вариантов метаболических расстройств сердечной мышцы способствует своевременной и правильной диагностике и выбору тактики ведения таких больных, что в свою очередь позволит избежать различных осложнений.

*И.С. Греков, М.В. Грушина*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Цель лекции – ознакомить студентов медицинских вузов, врачей-интернов с этиологией, патогенезом, клиническими проявлениями, а также с особенностями диагностики и терапии метаболических нарушений миокарда. Актуальной проблемой современной кардиологической практики является вопрос функциональных расстройств миокарда, к которым и принадлежат метаболические кардиомиопатии. Под метаболической кардиомиопатией подразумевают невоспалительное поражение миокарда различной этиологии, в основе которого лежит нарушение процессов метаболизма, проявляющееся в недостаточности основных функций органа. Многообразие факто-

ров и состояний, приводящих к возникновению подобных нарушений, а также неспецифичность клинических проявлений позволяют говорить о мультидисциплинарном характере заболевания, что зачастую требует лечение таких больных врачами разных специальностей. Материал лекции может быть использован при проведении циклов очной и последипломной подготовки студентов медицинских вузов, врачей общей практики, врачей-кардиологов, врачей-эндокринологов.

**Ключевые слова:** метаболическая кардиомиопатия, миокардиодистрофия, сахарный диабет, гипертензия, ожирение.

*I.S. Grekov, M.V. Grushina*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### METABOLIC CARDIOMYOPATHY: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

The purpose of the lecture is to acquaint medical students and interns with the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, as well as with the features of diagnosis and therapy of metabolic disorders of the myocardium. An actual problem of modern cardiological practice is the question of functional disorders of the myocardium, which include metabolic cardiomyopathy. Under metabolic cardiomyopathy mean non-inflammatory myocardial damage of various etiologies, which is based on a violation of the metabolic processes, manifested in the insufficiency of the main functions of the organ. The variety of factors and conditions that lead to the occur-

rence of such disorders, as well as the non-specific clinical manifestations allow us to speak about the multidisciplinary nature of the disease, which often requires treatment of such patients by doctors of different specialties. The material of the lecture can be used during the cycles of full-time and postgraduate training of medical students, General practitioners, cardiologists, endocrinologists.

**Key words:** metabolic cardiomyopathy, myocardiodystrophy, diabetes mellitus, hyperthyroidism, obesity.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Обрезан А.Г. Дискуссионные вопросы кардиологии: «кардиомиопатия» или «миокардиодистрофия»? Вестник Санкт-Петербургского университета, 2014; 3: 192-208.

## REFERENCES

1. Obrezan A.G. Diskussionnye voprosy kardiologii: «kardiomiopatiya» ili «miokardiodistrofiya»? Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2014; 3: 192-208 (in Russian).
2. Bridgen W. Uncommon myocardial diseases. The noncoro-

2. Brigden W. Uncommon myocardial diseases. The noncoronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957; 2: 1179-1184.
3. Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93 (5): 841-842.
4. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. *Российский кардиологический журнал*, 2009; 77 (3): 5-9.
5. Руководство по кардиологии. Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Издательство Морион, 2008: 994-1011.
6. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева В.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2012; 4 (1): 55-63.
7. Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток. *Методические разработки*. М. 1997; 50.
8. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2015; 3: 84-92.
9. Rota M. et al. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66shc gene. *Circ Res*. 2006; Vol. 99 (1): 42-52.
10. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2004; Vol. 25: 542-567.
11. Bartnik M., Van der Berghe G., Betteridge J. et al. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 90-127.
12. Бабенко А. Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития. *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*. 2011; Т.9; 3: 49-59.
13. Бабенко А. Ю. Влияние субклинического тиреотоксикоза различного генеза на сердечно-сосудистую систему. *Учен. записки СПбГМУ им. И. П. Павлова*. 2006; Т.13; 4: 65-67.
14. Фадеев Г.А., Цибулькин Н.А., Михопарова О.Ю., Тахватулина Г.В. Патогенетические механизмы развития алкогольной кардиомиопатии. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12 (4): 74-79.
15. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Воробьева Ю.В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*, 2012; 4 (96): 94-98.
16. Рагино Ю.И., Тимошенко Н. А., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю., Щербак Л.В., Воевода М.И. Связь компонентов метаболического синдрома с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*, 2015; 4 (120): 68-72.
17. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006; 296: 1868-1875.
18. Шостак Н.А., Якушин С.С., Филиппов Е.В. Кардиомиопатии. *Кардиология. Национальное руководство*. Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 887-899.
19. Ardehali H., Kasper E.K., Baughman K.L. Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. *Amer. Heart J.*, 2005; 149: 9-12.
20. Юсупова А.О. Алкогольная кардиомиопатия: основные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014; 10 (6): 651-658.
21. Hashimoto N., Kanda J., Nakamura T., et al. Association of hypo adiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism*, 2006; 55: 1654-1656.
22. Mattar C.N., Harharah L., Su L. L. et al. Menopause, hormone therapy and cardiovascular and cerebrovascular disease. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 1: 55-60.
- nary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957; 2: 1179-1184.
3. Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93 (5): 841-842.
4. Paleev N.R., Paleev F.N. Nekoronarogennye zabolevaniya miokarda i ih klassifikacija. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, 2009; 77 (3): 5-9 (in Russian).
5. Rukovodstvo po kardiologii. Pod red. V.N. Kovalenko. – K.: Izdatel'stvo Morion, 2008: 994-1011 (in Russian).
6. Leont'eva I.V., Belozеров Ju.M., Suhorukov V.S., Nikolaeva V.A. Problemy sovremennoj diagnostiki metabolicheskikh kardiomiopatii. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*, 2012; 4 (1): 55-63 (in Russian).
7. Porjadin G.V. Molekuljarnye mehanizmy povrezhdenija kletok. *Metodicheskie razrabotki*. M. 1997; 50 (in Russian).
8. Drapkina O.M., Gigenava B.B. Diabet i serdce – porazhenie miokarda pri diabeticheskoj kardiomiopatii. *Jendokriologija: novosti, mnenija, obuchenie*, 2015; 3: 84-92 (in Russian).
9. Rota M. et al. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66shc gene. *Circ Res*. 2006; Vol. 99 (1): 42-52.
10. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2004; Vol. 25: 542-567.
11. Bartnik M., Van der Berghe G., Betteridge J. et al. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 90-127.
12. Babenko A. Ju. Tiroetoksicheskaja kardiomiopatiya: faktory riska i prediktory razvitiya. *Obzory po klin. farmakol. i lek. terapii*. 2011; Т.9; 3: 49-59 (in Russian).
13. Babenko A. Ju. Vlijanie subklinicheskogo tiroetoksikoz na serdechno-sosudistuju sistemu. *Uchen. zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova*. 2006; Т.13; 4: 65-67 (in Russian).
14. Fadeev G.A., Cibul'kin N.A., Mihoparova O.Ju., Tahvatullina G.V. Patogeneticheskie mehanizmy razvitiya alkohol'noj kardiomiopatii. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2019; 12 (4): 74-79 (in Russian).
15. Chumakova G.A., Veselovskaja N.G., Kozarenko A.A., Vorob'eva Ju.V. Osobennosti morfologii, struktury i funkcii serdca pri ozhireнии. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, 2012; 4 (96): 94-98 (in Russian).
16. Ragino Ju.I., Timoshenko N. A., Chernjavskij A.M., Cymbal S.Ju., Shherbakova L.V., Voevoda M.I. Svjaz' komponentov metabolicheskogo sindroma s jelektrokardiograficheskimi biomarkerami metabolicheskoy kardiomiopatii u muzhchin s koronarnym aterosklerozom. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, 2015; 4 (120): 68-72 (in Russian).
17. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006; 296: 1868-1875.
18. Shostak N.A., Jakushin S.S., Filippov E.V. Kardiomiopatii. *Kardiologija. Nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. Ju. N. Belenkova, R. G. Oganova. M: GjeOTAR-Media, 2007; 887-899 (in Russian).
19. Ardehali H., Kasper E.K., Baughman K.L. Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. *Amer. Heart J.*, 2005; 149: 9-12.
20. Jusupova A.O. Alkohol'naja kardiomiopatiya: osnovnye aspekty jepidemiologii, patogeneza i lekarstvennoj terapii. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*, 2014; 10 (6): 651-658 (in Russian).
21. Hashimoto N., Kanda J., Nakamura T., et al. Association of hypo adiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism*, 2006; 55: 1654-1656.
22. Mattar C.N., Harharah L., Su L. L. et al. Menopause, hormone therapy and cardiovascular and cerebrovascular disease. *Ann Acad Med Singapore*, 2008; 1: 55-60.

**Профессор  
Каливраджиян  
Эдвард Саркисович  
15.10.1951 – 23.10.2020**

---



23 октября 2020 года на 69 году ушел из жизни Член академии РАЕ, Член редакционного совета научно-практического журнала «Университетская клиника», доктор медицинских наук, профессор Воронежской государственной медицинской академии Н. Н. Бурденко, Член специализированного совета при Диссертационном совете Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» («Стоматология») - Каливраджиян Эдвард Саркисович.

Эдвард Саркисович родился в 1951 году в Воронеже. После окончания стоматологического факультета ВГМИ им, Н. Н. Бурденко 1973 г. работал в практическом здравоохранении в течение 15 лет. В этот период активно занимался научной деятельностью. Результатом работы стала защита кандидатской диссертации по специальности «Стоматология» с присвоением ученого звания – кандидат медицинских наук, в Москве в 1986г. по теме «Возможности снижения атрофических процессов альвеолярных отростков беззубых челюстей при ортопедическом лечении». В 1985 г. по конкурсу был избран на должность ассистента кафедры ортопедической стоматологии. После защиты докторской диссертации по специальности «Стоматология» с присвоением ученого звания – доктор медицинских наук, в 1993 г. по теме «Моделирование и алгоритмизация автоматизированных процессов диагностики и восстановления функ-

ции зубочелюстной системы» был избран заведующим кафедрой ортопедической стоматологии. Бесспорным его руководителем и консультантом в научной деятельности был друг отца, доцента Каливраджияна Саркиса Багратовича – профессор Алексей Иванович Дойников.

Важнейшим направлением в научной работе кафедры Э.С. Каливраджиян, также считал разработку и внедрение в практику новых отечественных материалов для клинической ортопедической стоматологии и зубопротезной техники.

Воспитанники его научной школы работают во многих городах России – в Москве, Ставрополе, Ростове, Белгороде, Липецке, Воронеже, Иордании. Они активно пропагандируют наши направления научных исследований, разработки и развивают идеи в своих, уже многочисленных учениках.

Эдвард Саркисович является автором более 350 публикаций, более 40 изобретений.

Результатом многолетнего труда научно-педагогической школы Э.С. Каливраджияна можно считать написание и издание «Руководства по ортопедической стоматологии», претерпевшее 3 издания, он соавтор «Руководства по ортопедической стоматологии для студентов 5 курса». Кроме того, по материалам научных исследований изданы 3 монографии. Издано руководство по стоматологическому материаловедению с грифом ФИРО, издано 7 учебных пособий с грифом УМО.

Последним, большим достижением является написание учебника в 2018 и 2020 годах «Ортопедическая стоматология» в соавторстве с сотрудниками кафедры ортопедической стоматологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк. В 2013 году под его редакцией вышли учебники «Стоматологическое материаловедение», который был переиздан в 2019 году в соавторстве с сотрудниками кафедры ортопедической стоматологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк. В 2014 учебник «Пропедевтическая стоматология» и

«словарь современных стоматологических терминов», так же с грифом ФИРО.

По результатам научно-педагогической и лечебной деятельности Стоматологическая Ассоциация России наградила проф. Э.С. Каливрадзияна Орденами I и II степени за заслуги перед стоматологией. В 2007 г. ему присвоено звание «Учитель года».

Сотрудники кафедры ортопедической стоматологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького выражают соболезнования друзьям и близким Эдварда Каливрадзияна.

Помним, скорбим. Светлая память...