

# ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

бюджетное учреждение высшего образования  
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Сургутский государственный университет».

Издаётся с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412,  
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,  
г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском  
управлении Федеральной службы по надзору за  
соблюдением законодательства в сфере массовых  
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

Журнал перерегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф.  
патофизиологии и общей патологии

Заместитель главного редактора

Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.  
патофизиологии и общей патологии

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф.

акушерства, гинекологии и перинатологии

Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней

Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

хирургических болезней

Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф. каф.

внутренних болезней

Климова Н. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

многопрофильной клинической подготовки

Мазайшвили К. В. – д. м. н., проф. каф.

хирургических болезней

Мещеряков В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф.

детских болезней

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф.

патофизиологии и общей патологии

Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., каф.

многопрофильной клинической подготовки

Переводчик

Бенская М. О.

Выпускающий редактор

Аширова А. В.

Редактор

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

С требованиями для авторов можно ознакомиться

на сайте: <https://surgumed.elpub.ru>

Верстка:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут, ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Отпечатано:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут, ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Дата выхода в свет 10.04.2020. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 403. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в Перечень рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук, с 28.12.2018 по следующим

группам специальностей: 14.01.00 – клиническая

медицина; 14.03.00 – медико-биологические

науки.

Журнал включен в базу данных РИНЦ

(лицензионный договор с Научной электронной

библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка

на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

## Редакционный совет:

Батрашов В. А. –

д. м. н., профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения БУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);

Горбач Н. А. –

д. м. н., профессор кафедры управления в здравоохранении ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Гудымович В. Г. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Киров);

Дергилев А. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);

Долгих В. Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минздрава РФ (Москва);

Досмагамбетова Р. С. –

д. м. н., профессор, ректор РГП НПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» (Казахстан);

Доровских Г. Н. –

д. м. н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Земляной В. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург);

Карачева Ю. В. –

д. м. н., доцент, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В. И. Прохоренкова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Казачков Е. Л. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Челябинск);

Ковтун О. П. –

член-корр. Российской академии наук по специальности «Педиатрия», д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург);

Кондратьева Ю. С. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Барнаул);

Краснов В. В. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

### **Редакционный совет:**

- Линчак Р. М. –** д. м. н., доцент, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва);
- Лукушкина Е. Ф. –** д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);
- Мизерницкий Ю. Л. –** д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Надеев А. П. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);
- Отарбаев Н. К. –** д. м. н., профессор, РГП НПХВ «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан);
- Петровский Ф. И. –** д. м. н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);
- Прошина Л. Г. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минздрава РФ (Великий Новгород);
- Сидорчук Л. П. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);
- Стойко Ю. М. –** д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, главный хирург ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Тараканов И. А. –** д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы ФГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН» (Москва);
- Тулеутаев Е. Т. –** д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан);
- Федонюк Л. Я. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбачевского Минздрава Украины (Тернополь, Украина);
- Царькова С. А. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:  
Surgut State University.

Published since May, 2008.  
Four issues per year.

**Publisher's address:** 628412, Russia, Khanty-Mansi  
Autonomous Okrug – Ugra, Surgut, Lenina, 1.

The journal is registered in the West-Siberian Federal  
Service for Supervision of Legislation in Mass  
Communications and Protection of cultural heritage.

**Certificate PI No. FS 17-0690 dt. 16.05.2007.**

The journal is reregistered by the Federal Service  
for Supervision in the Sphere of Communications,  
Information Technology and Mass Communications.

**Certificate PI No. FS 77-76747 dt. 06.09.2019.**

## Chief Editor

**Kovalenko L. V.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor, Head of the Pathophysiology and General  
Pathology Department

## Deputy Chief Editor

**Kasparova A. E.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor of the Pathophysiology and General  
Pathology Department

## Editorial Board:

**Belotserkovtseva L. D.** – Doctor of Sciences  
(Medicine), Professor, Head, Obstetrics, Gynecology  
and Perinatology Department

**Girsh Ya. V.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor of the Children's Diseases Department

**Darvin V. V.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor, Head, Surgical Diseases Department

**Karpin V. A.** – Doctor of Sciences (Medicine), Doctor  
of Sciences (Philosophy), Professor of the Internal  
Diseases Department

**Klimova N. V.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor, Head, Multidisciplinary Clinical Education  
Department

**Mazayshvili K. V.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor of the Surgical Diseases Department

**Meshcheryakov V. V.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor, Head, Children's Diseases Department

**Naumova L. A.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor of the Pathophysiology and General  
Pathology Department

**Poborsky A. N.** – Doctor of Sciences (Medicine),  
Professor of the Physiology Department

**Rusak Yu. E.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor,  
Multidisciplinary Clinical Education Department

## Translator

**Benskaya M. O.**

## Publishing Editor

**Ashirova A. V.**

## Editor

**Manaeva L. I.**

## Editorial Board Address:

Energetikov St., 22, Surgut, 628412.

Tel.: 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

For manuscript guidelines please visit

<https://surgumed.elpub.ru>

## Layout:

LLC Pechatnimir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

## Printed by:

LLC Pechatnimir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Release date: 10.04.2020. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 403.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading  
Peer-Reviewed Scientific Journals Published in  
the RF, which publishes main scientific results of  
doctor's and candidate's theses since 28.12.2018  
on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical  
Medicine; 14.03.00 – Life Sciences.

The journal is included in the base citation RISC  
(license agreement with Scientific Electronic Library  
No. 572-09/2013).

For reprints a reference to Vestnik SurGU. Medicina  
is obligatory.

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

## Editorial Council:

**Batrashov V. A.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department  
of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian  
National Research Medical University, Russian Public Health  
Ministry (Moscow);

**Goleva O. P.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department  
of Public Health, Omsk State Medical University, Russian Pub-  
lic Health Ministry (Omsk);

**Gorbach N. A.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department  
of Healthcare Management, Institute of Postgraduate Edu-  
cation, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical  
University (Krasnoyarsk);

**Gudymovich V. G.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department  
of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian  
National Research Medical University, Russian Public Health  
Ministry (Moscow);

**Dvoryansky S. A.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department  
of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University,  
Russian Public Health Ministry (Kirov);

**Dergilev A. P.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Depart-  
ment of Radiology, Novosibirsk State Medical University  
(Novosibirsk);

**Dolgikh V. T.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist  
of the Russian Federation, Leading Researcher, V. A. Negov-  
sky Research Institute of General Reanimatology, Federal  
Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and  
Rehabilitation (Moscow);

**Dosmagambetova R. S.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rector, Karaganda  
State Medical University (Kazakhstan);

**Dorovskikh G. N.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Honored Doctor of the Rus-  
sian Federation, Professor of the Department of Radiology,  
Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voino-Yasen-  
etsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

**Zemlyanoy V. P.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical  
Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medi-  
cal University, Russian Public Health Ministry (St. Petersburg);

**Karacheva Yu. V.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor, Head, De-  
partment of Dermatovenereology with Cosmetology Course  
and Postgraduate Education n. a. Prof. V. I. Prokhorenkov,  
Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical Uni-  
versity (Krasnoyarsk);

**Kazachkov E. L.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department  
of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, South Urals  
State Medical University (Chelyabinsk);

**Kovtun O. P.** –

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Doc-  
tor of Sciences (Medicine), Professor of the First Vice Rector,  
Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Contin-  
uous Education School, Urals State Medical University, Russian  
Public Health Ministry (Yekaterinburg);

**Kondratyeva Yu. S.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of  
Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay  
State Medical University (Barnaul);

**Krasnov V. V.** –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Infectious  
Diseases Department, Privolzhsky Research Medical Univer-  
sity, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);

### **Editorial board:**

<b>Linchak R. M. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);</i>
<b>Lukushkina E. F. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);</i>
<b>Mizernitsky Yu. L. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Merited Worker of Health Services of the Russian Federation, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu.E. Veltishev Pediatrics Research Clinical Institute; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);</i>
<b>Nadeev A. P. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);</i>
<b>Otarbaev N. K. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan);</i>
<b>Petrovsky F. I. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);</i>
<b>Proshina L. G. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);</i>
<b>Sidorchuk L. P. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);</i>
<b>Stoiko Yu. M. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Surgeon-in-Chief, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);</i>
<b>Tarakanov I. A. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);</i>
<b>Tuleutaev E. V. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan);</i>
<b>Fedonyuk L. Ya. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology Institute for Biology and Medicine, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol, Ukraine);</i>
<b>Tsarkova S. A. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics FPK and PP, Urals State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg).</i>



## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА .....7

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Обзор литературы

*Р. Р. Айшауова, В. В. Мещеряков, Л. Н. Скучалина*  
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ  
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ  
С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ .....8

*Я. Ю. Вискер, А. Н. Молчанов,  
Д. Н. Ковальчук, И. А. Урванцева*  
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫПОЛНЕНИЮ  
КОРОНАРНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ В СОЧЕТАНИИ  
С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ .....15

#### Оригинальные исследования

*О. Л. Арямкина, О. О. Рыбалка, Л. Н. Савоненкова*  
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РЕДКОЙ ПАТОЛОГИИ  
ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ .....23

*А. Я. Ильканич, А. С. Матвеева, И. А. Вишнякова,  
Ю. С. Лобанова, Ж. Н. Лопатская*  
МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ,  
СОЧЕТАННОГО С АПИКАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ .....30

*Р. М. Агаларов, К. В. Мазайшвили*  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
МОДИФИЦИРОВАННОГО ЦИЛИНДРИЧЕСКОГО  
СВЕТОВОДА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ  
ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ .....39

#### Клинический случай

*В. Е. Граудина, Н. П. Дроzhzhina, И. В. Куцурь*  
СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ  
АБДОМИНАЛЬНОГО АКТИНОМИКОЗА .....45

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### Обзор литературы

*Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,  
И. Ю. Добрынина, Е. Н. Конченкова*  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ  
ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА .....49

*Л. А. Наумова*  
КИСТОГЕНЕЗ. КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ  
МЕХАНИЗМЫ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА .....59

#### Оригинальные исследования

*А. С. Воробьев, Л. В. Коваленко, К. Ю. Николаев,  
И. А. Урванцева, И. Д. Астраханцева,  
Р. Ч. Садыков, В. Е. Секисова*  
РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА  
И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА  
В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФАРКТНОГО  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА .....66

## CONTENTS

EDITORIAL .....7

### CLINICAL MEDICINE

#### Reviews

*R. R. Aishauova, V. V. Meshcheryakov, L. N. Skuchalina*  
ANALYSIS OF RISK FACTORS  
FOR BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY DEVELOPMENT  
IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY .....8

*Ya. Yu. Visker, A. N. Molchanov,  
D. N. Kovalchuk, I. A. Urvantseva*  
SURGICAL APPROACHES TO PERFORMING  
CORONARY ENDARTERECTOMY IN COMBINATION  
WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING .....15

#### Original Research

*O. L. Aryamkina, O. O. Rybalka, L. N. Savonenkova*  
DIAGNOSTIC PROBLEMS OF RARE PATHOLOGY  
IN ABDOMINAL PAIN SYNDROME .....23

*A. Ya. Ilkanich, A. S. Matveeva, I. A. Vishnyakova,  
Yu. S. Lobanova, Zh. N. Lopatskaya*  
METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF RECTOCELE  
COMBINED WITH APICAL PROLAPSE .....30

*R. M. Agalarov, K. V. Mazayshvili*  
EFFICACY ANALYSIS OF MODIFIED  
FIBER IN ENDOVENOUS  
LASER BLATION .....39

#### Clinical Case

*V. E. Graudina, N. P. Drozhzhina, I. V. Kutsyr*  
COMPLEX CASE OF ABDOMINAL ACTINOMYCOSIS  
DIAGNOSTICS .....45

### LIFE SCIENCES

#### Reviews

*L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,  
I. Yu. Dobrynina, E. N. Konchenkova*  
MODERN VIEW ON THE TREATMENT PROBLEM  
OF GESTATIONAL DIABETES .....49

*L. A. Naumova*  
CYSTOGENESIS: CELLULAR AND MOLECULAR  
MECHANISMS OF PATHO- AND MORPHOGENESIS .....59

#### Original Research

*A. S. Vorobyov, L. V. Kovalenko, K. Yu. Nikolaev,  
I. A. Urvantseva, I. D. Astrakhantseva,  
R. Ch. Sadykov, V. E. Sekisova*  
MYOCARDIAL STRESS AND INFLAMMATORY  
RESPONSE IN THE FORMATION  
OF POST-INFARCTION MYOCARDIAL  
REMODELING .....66

## СОДЕРЖАНИЕ

*А. О. Соловьев, В. Т. Долгих, О. Н. Новичкова,  
Н. В. Говорова, О. В. Леонов, О. В. Соколова*  
ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ  
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИОННЫЕ  
ОПЕРАЦИИ НА ЛЕГКИХ .....75

### Клинический случай

*Л. Н. Верижникова, Г. Г. Громова*  
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТУБУЛОПАТИЯ: МЕХАНИЗМЫ  
ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКАЯ  
И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ  
ЗНАЧИМОСТЬ ПРИЗНАКОВ НА ОСНОВАНИИ  
ПРЕДСТАВЛЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ .....80

### Экспериментальное исследование

*Е. А. Белова, Е. А. Кривых, Н. С. Кавушевская,  
Л. К. Быстревская, С. Б. Жаутикова*  
ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПЛОДОВ  
РОДА VACCINIUM, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ  
НА ТЕРРИТОРИИ ЮГРЫ, В УСЛОВИЯХ IN VITRO .....86

## CONTENTS

*A. O. Solovev, V. T. Dolgikh, O. N. Novichkova,  
N. V. Govorova, O. V. Leonov, O. V. Sokolova*  
DYNAMICS OF SERUM CYTOKINES  
AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION  
EXPRESSION IN PATIENTS  
WITH LUNGS RESECTION .....75

### Clinical Case

*L. N. Verizhnikova, G. G. Gromova*  
INHERITED TUBULOPATHY:  
MECHANISMS OF PATHOLOGY FORMATION,  
CLINICAL AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC  
SIGNIFICANCE OF SIGNS  
BASED ON THE PRESENTED CLINICAL CASE .....80

### Experimental Research

*E. A. Belova, E. A. Krivikh, N. S. Kavushevskaya,  
L. K. Bystrevskaya, S. B. Zhautikova*  
CYTOPROTECTIVE POTENTIAL  
IN POLYPHENOLIC EXTRACTS  
OF VACCINIUM FRUITS GROWING  
IN THE UGRA TERRITORY IN VITRO .....86

## ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»!

В очередной раз приветствую всех и представляю 43-й выпуск нашего журнала. Система медицинского образования в условиях стремительного развития инноваций, информационных технологий нового качества и междисциплинарного подхода претерпевает революционные изменения, подчиняясь требованиям доказательной медицины. Учитывая это, современный врач должен соответствовать своему предназначению и миссии: сочувствовать пациентам, постоянно совершенствовать профессиональные навыки, повышать эрудицию. Надеемся, что наши публикации о фундаментальных исследованиях, практическом опыте и проблемных вопросах медицины и медицинского образования послужат развитию умений врача и станут подтверждением значимой роли научно-практического медицинского журнала в создании профессионального информационного пространства.

В разделе «Клиническая медицина» этого выпуска представлены обзоры научной литературы о риске развития респираторной патологии у детей с детским церебральным параличом (Нур-Султан, Республика Казахстан; Сургут) и о методах хирургического лечения атеросклеротического поражения коронарного русла (Сургут). Учеными из Ульяновска и Сургута описаны результаты совместной научно-исследовательской работы по проблеме диагностики редкой патологии при абдоминальном синдроме. Специалисты кафедры хирургических болезней Сургутского государственного университета и Сургутской окружной клинической больницы делятся положительным опытом нового одноэтапного способа хирургического лечения ректоцеле в сочетании с апиальным пролапсом, а их коллегами – сосудистыми хирургами из этих же учреждений – разработан модифицированный световод для проведения эндовенозной лазерной облитерации и представлены результаты его успешного использования. Две редко встречающиеся патологии – абдоминальный актиномикоз и наследственная тубулопатия – описаны в интересных клинических случаях из практики врачей (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» опубликованы два обзора научной литературы: о фундаментальных исследованиях лечения гестационного сахарного диабета с позиций механизмов формирования патологии (Сургут); а также о клеточно-молекулярных механизмах морфогенеза кистообразования, которые, вероятно, ассоциируются с увеличением опухолевого потенциала ткани и являются важнейшим маркером нарушения эпителиального гомеостаза (Сургут). Ученые из Сургута и Новосибирска проанализировали



научную информацию о роли миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда и представили первые результаты исследования. В следующей публикации отражена динамика сывороточных цитокинов у пациентов, перенесших резекционные операции на легких (Москва, Омск). Еще одна статья посвящена наследственной тубулопатии, механизмам ее формирования и особенностям диагностики (Сургут). Завершает этот выпуск экспериментальное научное исследование цитопротекторного потенциала полифенольных экстрактов плодов рода *Vaccinium*, произрастающих на территории Югры, от оксидативного повреждения клетки (Нур-Султан, Республика Казахстан; Ханты-Мансийск; Сургут).

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству научных работников и практикующих врачей.

**Л. В. Коваленко,**  
Главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,  
доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского  
института БУ ВО «Сургутский государственный университет»,  
заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии

# АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Р. Р. Айшауова<sup>1,2</sup>, В. В. Мещеряков<sup>1</sup>, Л. Н. Скучалина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Республика Казахстан

**Цель** – выполнить обзор современных литературных источников и выделить основные известные факторы риска развития бронхолегочной патологии у детей с детским церебральным параличом. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, КиберЛенинка и др. Глубина поиска составила 25 лет. Литературный поиск проведен по ключевым словам: респираторная патология, пневмония, детский церебральный паралич. **Результаты.** Частота и характер респираторной патологии среди больных с детским церебральным параличом связаны с формой, тяжестью заболевания, характером поражения опорно-двигательного аппарата, функциональными и органическими нарушениями дыхательной мускулатуры, функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, нарушением клиренса дыхательных путей. Достаточно часто наблюдается сложное взаимодействие между этими факторами риска. Поэтому диагностический и реабилитационный подходы должны быть мультидисциплинарными и индивидуальными.

**Ключевые слова:** респираторные заболевания, пневмония, детский церебральный паралич, дети.

**Шифр специальности:** 14.01.08 – Педиатрия.

**Автор для переписки:** Мещеряков Виталий Витальевич, e-mail: maryvitaly@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное число исследований по проблеме детского церебрального паралича (ДЦП), в настоящее время недостаточно изучены вопросы, связанные с респираторной заболеваемостью при этой патологии. По данным литературы, одной из ведущих причин госпитализации детей с ДЦП (13 %) и подростков (16 %) являются заболевания дыхатель-

ных путей [1]. Согласно ретроспективной оценке, распространенность пневмонии варьируется до 31 % за 6 месяцев; 38 % одиночных эпизодов, до 19 % рецидивирующих пневмоний в год [2–4]. В австралийском реестре ДЦП респираторные проблемы были связаны: с ежедневным кашлем или хрипами – в 58 % случаев; обструктивным апноэ во сне – 10 %; кашлем с мокро-

## ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

R. R. Aishauova<sup>1,2</sup>, V. V. Meshcheryakov<sup>1</sup>, L. N. Skuchalina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

**The aim** of the study is to review the main known risk factors for the development of bronchopulmonary pathology in children with cerebral palsy. **Material and methods.** The publications of foreign and domestic authors, including reviews of randomized controlled trials from various sources of scientific literature as the PubMed, CyberLeninka and other databases are studied. The search depth is 25 years. The keywords for the search are respiratory pathology, pneumonia, cerebral palsy and children. **Results.** The frequency and nature of respiratory pathology among patients with cerebral palsy is associated with the form, severity of the disease, nature of the musculoskeletal system injury, functional and organic disorders of the respiration muscles, functional gastrointestinal disorders, and impaired clearance of the respiratory tract. Quite often there is a complex interaction between these risk factors. Therefore, the diagnostic and rehabilitation approach should be multidisciplinary and patient-specific.

**Keywords:** respiratory diseases, pneumonia, cerebral palsy, children.

**Code:** 14.01.08 – Pediatrics.

**Corresponding Author:** Vitaly V. Meshcheryakov, e-mail: maryvitaly@yandex.ru



той – 40 %; изменениями на рентгенограмме – около 20 %, что служило проявлением бронхолегочных заболеваний – пневмонии или бронхита [5].

При изучении причин смерти пациентов с ДЦП на протяжении 35 лет установлено, что наиболее частыми были респираторные заболевания. Выявлен повышенный риск внезапной смерти во время сна, респираторные проблемы в виде рецидивирующей аспирационной пневмонии, хронического бронхита и дыхательной недостаточности [6]. За 25-летний период, 1970–1995 гг., в штате Виктория (Австралия) умерли 150 детей с ДЦП, представляющие собой разнообразную группу с тяжелыми моторными нарушениями и сокращенной продолжительностью жизни [5].

Для предотвращения пневмоний необходима адекватная функция механизмов защиты дыхательных путей. Но у детей с тяжелым церебральным параличом эта система защиты часто скомпрометирована или находится под угрозой [7]. Несмотря на то, что клинические исследования предполагают наличие многих факторов риска для пневмонии у больных ДЦП, популяционные исследования по этому вопросу отсутствуют. Эпидемиологическая идентификация таких факторов риска позволит разработать эффективные меры профилактики пневмоний. Исследования проблем распространенности респираторных заболеваний, включая пневмонию, факторов риска их формирования, характера клинических проявлений недостаточны и часто включают ретроспективные данные из небольших когорт. Из-за сложности проведения исследований при разных формах ДЦП в этой популяции непросто установить начальные проявления пневмонии и факторов риска [7–8].

Для выявления различий развития аспирационной и неаспирационной пневмонии проведено исследование среди 27 455 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с неврологическими нарушениями. Многофакторный анализ установил, что у 9,7 % детей с диагнозом «аспирационная пневмония» наблюдалось больше осложнений, чем у детей с неаспирационной пневмонией (34,0 % против 15,2 %, скорректированное соотношение шансов (aOR) 1,2; 95 %-й доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,3). Дети с аспирационной пневмонией имели значительно более длительный период пребывания в стационаре (медиана 5 против 3 дней; aOR 1,2; 95 %-й ДИ 1,2–1,3), чаще нуждались в интенсивной терапии (4,3 % против 1,5 %; aOR 1,4; 95 %-й ДИ 1,1–1,9), требовали большего объема затрат при госпитализации (медиана \$ 11 594 против \$ 5 162; отношение средств 1,2; 95 %-й ДИ 1,2–1,3), среди них чаще регистрировалась необходимость длительной (более 30 дней) госпитализации (17,4 % против 6,8 %; aOR 1,3; 95 %-й ДИ 1,2–1,5). Отмечается ограниченность информации о различиях в признаках между аспирацией и неаспирационной пневмонией и отсутствие валидированных клинических критериев для диагностики [9].

Вместе с тем в развитии бронхолегочных заболеваний у данной категории больных присутствуют одновременно несколько факторов риска. Ведущими факторами с ограниченным количеством исследований являются: гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение глотания, аспирация, синдром обструктивного апноэ сна, гипоксемия, гиперреактивность дыхательных путей, дисфункция дыхательной мускулатуры, утомление дыхательной мускулатуры, кифосколиоз, нарушение питания [10–13].

**Цель** – выполнить обзор современных литературных источников и выделить основные известные факторы риска развития бронхолегочной патологии у детей с детским церебральным параличом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, КиберЛенинка и др. Глубина поиска составила 25 лет. Литературный поиск проведен по ключевым словам: респираторная патология, пневмония, ДЦП, дети.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Глотание** как сложный процесс, включающий последовательность движений с участием большого количества мышц, при ДЦП нарушено из-за мышечной слабости, дистонии и плохой координации [12]. Обзорные исследования Н. N. Lagos-Guimaraes и др. [14] показали, что риск развития аспирационной пневмонии у больных ДЦП зависит не только от формы дисфагии, но и от восприимчивости организма и состояния иммунитета. При исследовании 103 детей с ДЦП 81,5 % имели дисфагию оральную и/или фарингеальную, из них тяжелую – 23,3 %, умеренную – 7,7 %, легкую – 50,4 % и трахеальную – 31,07 %; ни у одного из них при видеофлуороскопии не выявлены аспирационная пневмония или инфекционные осложнения. По данным других авторов, у детей с ДЦП при фарингеальной дисфагии рецидивирующая аспирационная пневмония наблюдалась у 59,2 %, при тяжелой дисфагии – у 58,3 %, без дисфагии – у 36,8 % [15]. В исследовании из 150 детей с дисфагией при ДЦП сделан вывод о большем числе случаев пневмонии у детей вследствие аспирации больше жидкой консистенции, чем густой [16]. Поэтому тщательная оценка оральной, фарингеальной и пищеводной фаз глотания имеет решающее значение для пациентов с дисфагией [17]. На основании этих данных сделано заключение, что развитие пневмонии требует содержания увеличенного объема слюны в глотке и/или пищеводе, наличия патогенных микробов в аспирате, наличия процесса аспирации и неспособности противостоять патогенам [13, 18]. Глоссоптоз и рецидивирующая аспирационная пневмония, ночное апноэ, связанное с рефлюксом желудочно-кишечного тракта, также являются особенностями церебрального паралича у детей [19].

**Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)** является серьезной проблемой у детей с церебральным параличом. Его развитие может быть вызвано спастичностью брюшных мышц с повышением внутрибрюшного давления, поражением мышц пищевода и сфинктера. Рефлюксные эпизоды могут спровоцировать глубокое апноэ и/или спазм гортани. Оценки распространенности ГЭР при церебральном параличе варьируются от 32 % до 75 % в зависимости от исследуемой популяции [20–22]. По другим данным, ГЭР возникает у 70–75 % детей с ДЦП и может не сопровождаться рвотой. При этом симптоматика ГЭР у этих детей манифестирует позже, чем у здоровых. Повторная аспирация самостоятельно или в сочетании с другими механизмами может приводить к острым инфекциям нижних дыхательных путей, формированию хронического воспаления и повреждению нижних дыхательных путей [9, 23–25]. Последнее может остаться не замеченным в течение некоторого времени, но в конечном итоге может вызвать разви-

тие бронхоэктазов, паренхиматозного повреждения легких. Бронхоэктазы ухудшают клиренс дыхательных путей и повышают риск развития инфекционных заболеваний. Аспирации при ДЦП часто протекают без явного кашля или удушья. Однако и эта связь между аспирацией и повреждением легких не является прямой, «линейной» [12]. Систематическая аспирация слюны и/или пищи вызывает снижение порога чувствительности кашлевого рефлекса и переход в так называемую микроаспирацию при отсутствии клинической симптоматики, что является обычной и довольно значительной проблемой у детей с неврологическими нарушениями [26–27]. Из 24 детей с аспирацией бессимптомная форма наблюдалась у 20 из них, что доказывает высокую частоту микроаспирации [15]. Аспирация как важный фактор риска инфекций нижних дыхательных путей может быть вторичной по отношению к дисфагии и/или дисфункции глотания или вторичной по отношению к ГЭР [27–29]. При выявлении ГЭР наличие аспирации установлено у детей (26 %) и у взрослых (27 %) с ДЦП [2, 12, 23]. Общая частота легочной аспирации при ДЦП из-за двигательной дисфункции не установлена. Распространенным считается факт госпитализации в стационар при предполагаемой аспирационной пневмонии у детей с ДЦП. Исследование показало, что среди 238 детей с рецидивирующей пневмонией у 48 % имелась орофарингеальная несогласованность с синдромом аспирации, из них у 50 % был диагностирован ДЦП [18].

**Кашель** как сложный механизм требует сильно-го сокращения брюшных и межреберных мышц, но их координация у детей с ДЦП неудовлетворительна, в результате чего защита дыхательных путей при аспирации нарушена. Кашлевой рефлекс нарушается в результате снижения чувствительности рецепторов дыхательных путей вследствие хронической аспирации. Дети могут не кашлять даже при довольно тяжелых респираторных инфекциях, что затрудняет распознавание респираторной патологии и лечение [12, 30]. Оценка кашлевого и рвотного рефлекса является ненадежной при идентификации пациентов с риском аспирации. Клинически наблюдаемая оральная фаза глотания также не дает достоверных сведений о том, безопасно ли глотание пациента [25].

**Обструкция дыхательных путей** является общей проблемой для детей с ДЦП. Основной причиной является потеря мышечного тонуса глотки, которая во время сна может привести к нарушению дыхания, гиперкапнии и гипоксии с риском легочной гипертензии [31–32]. Для лиц с ДЦП характерно затруднение выполнения максимально быстрого выдоха вследствие нарушений тонуса и сократимости вспомогательных дыхательных мышц. Гиповентиляция обычно возникает во время сна за счет слабости межреберных мышц, что приводит к обструкции верхних дыхательных путей [33]. Обструктивное апноэ во сне распространено у детей с ДЦП и связано с потенциальными осложнениями, включая нарушенный сон, легочную гипертензию, снижение качества жизни [32, 34].

Сохранение адекватного состояния **питания** при ДЦП является проблемой, связанной с трудностями кормления, глотания, наличием ГЭР и необходимостью дополнительных затрат энергии. Недостаточное питание подвергает респираторные мышцы катаболизму, приводя к атрофии, слабости и уменьшенной функции легких, а также увеличивает бактериальную колонизацию дыхательных путей и снижает рези-

стентность к инфекции [4, 35]. Так, в группе из 34 детей с тяжелой инвалидностью и проблемами питания у 16 были тяжелые инфекции нижних дыхательных путей и только у 10 не было респираторных инфекций [36].

**Респираторные осложнения** затрагивают 3 группы мышц – инспираторные, экспираторные и орофарингеальные, а механизмы развития дыхательной недостаточности разнообразны и сложны [37]. Прогрессирующая слабость инспираторных дыхательных мышц на фоне ДЦП меняет паттерн дыхания: наблюдаются низкие дыхательные объемы, повышение частоты дыхания, поверхностное дыхание. Нарушается механика дыхания, снижается растяжимость легких и грудной клетки, что повышает нагрузку на мышцы и создает риск развития их усталости. Эти процессы становятся причиной альвеолярной гиповентиляции, которая сначала развивается во время короткой фазы ночного сна, когда снижается тонус мышц. Постоянная ночная гиповентиляция, нарушение контроля вентиляции и изменения паттерна дыхания приводят к круглосуточной гиповентиляции, которая носит прогрессирующий характер, но иногда развивается остро на фоне респираторных инфекций со скоплением бронхиального секрета при неэффективном кашле или аспирации. Неэффективный кашель обусловлен слабостью экспираторных мышц, хотя не исключено участие других мышц, и его причиной может стать снижение силы орофарингеальных мышц [37].

Слабость дыхательных мышц – результат прямого следствия патологии спинного мозга. Она появляется позже и свидетельствует о начале дыхательной недостаточности [3, 38]. При спинальных поражениях респираторные проблемы зависят от уровня и объема поражения. Поражение на уровне верхнего грудного отдела позвоночника может вызывать кашель и затрудняет выделение мокроты в результате паралича мышц живота. Поражения срединного шейного отдела будут вызывать межреберную слабость. Повреждение уровня верхних отделов шеи парализует все респираторные мышцы, кроме вспомогательных. Эти состояния могут поддерживать и вызывать кифосколиоз [12, 39].

**Кифосколиоз**, в свою очередь, может привести к механическим нарушениям респираторных мышц, уменьшению растяжения, ограничению роста легких, увеличению респираторных усилий, снижению жизненной емкости легких и неравной вентиляции и к риску дыхательной недостаточности [12]. Кроме того, кифосколиоз является одним из основных факторов, способствующих увеличению диоксида углерода как мере дыхательной недостаточности [40]. Иногда тяжелый кифосколиоз может привести к сжатию дыхательных путей со смещенным позвоночником [41]. Риск обострения бронхолегочных заболеваний при спастическом тетрапарезе заметно связан с ГЭР и повышенным  $\text{PaCO}_2$  [42]. Уровень кислородной сатурации (OS), измеряемый пульсовой оксиметрией, снижается во время кормления в положении сидя из-за нагрузки на систему кровообращения [13].

Установлено, что у детей с ДЦП имеются различные функциональные нарушения и склонность к бронхолегочным заболеваниям, что может зависеть от формы ДЦП, степени тяжести и уровня двигательных нарушений по классификации двигательных нарушений GMFCS (Gross Motor Function Classification System). Чем выше уровень двигательных нарушений по GMFCS, тем хуже качество функции легких и более

выражена слабость респираторных мышц. Это требует определения функциональных нарушений дыхания у всех детей с ДЦП для выявления групп риска по формированию бронхолегочных заболеваний [38, 43].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы бронхолегочной патологии, включая внебольничную пневмонию у детей с ДЦП, тесно связаны с распространенностью респираторных осложнений, неблагоприятным прогнозом и исходом. Недостаточная эффективность и торпидность терапии требуют уточнения особенностей клинического течения с выявлением значимых факторов риска и механизмов ее формирования. Популяционные исследования по этой проблеме отсутствуют. Исследования проблем распространенности бронхолегочных заболеваний, включая пневмонию, факторов риска их формирования, характера клинических проявлений у детей с ДЦП недостаточны и часто включают ретроспективные данные из небольших когорт, что связано с трудностью и невозможностью использования стандартных методов исследования. Существуют гайдлайны по риску развития респираторных нарушений и заболеваний среди лиц с нервно-мышечными заболеваниями, включая ДЦП. При наличии одинаковых клинических проявлений механизмы формирования как основных заболеваний, так и респираторных значительно при этом различаются.

В развитии бронхолегочных заболеваний у данной категории больных присутствуют одновременно несколько факторов риска. Ведущими факторами являются ГЭР, нарушение глотания, аспирация, синдром обструктивного апноэ сна, гипоксемия, гиперреактивность дыхательных путей, дисфункция дыхательной мускулатуры, утомление дыхательной мускулатуры, кифосколиоз, нарушение питания. Развитие функциональных изменений и воспалительных заболеваний органов дыхания коррелирует с формой, степенью тяжести ДЦП и уровнем двигательных нарушений по классификации двигательных нарушений GMFCS.

Таким образом, у детей с ДЦП множество факторов, включая дисфагию, аспирацию, ГЭР, неэффективный кашлевой рефлекс, нарушение питания, деформацию позвоночника и грудной клетки, нарушение клиренса дыхательных путей из-за мышечной слабости или нарушение содружества работы мышц и двигательные нарушения, увеличивают риск заболеваемости и смертности в результате респираторной инфекции. Значимых научных доказательств взаимосвязи между перечисленными факторами и возникновением пневмонии у детей с ДЦП недостаточно, поэтому необходима тщательная оценка вклада каждого из них в развитие бронхолегочной патологии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Young N. L., McCormick A. M., Gilbert T., Ayling-Campos A., Burke T., Fehlings D., Wedge J. Reasons For Hospital Admissions Among Youth and Young Adults with Cerebral Palsy // Arch Phys Med Rehabil. 2011. No. 92 (1). P. 46–50.
2. Saito N., Ebara S., Ohotsuka K., Kumeta H., Takaoka K. Natural History of Scoliosis in Spastic Cerebral Palsy // Lancet. 1998. No. 351. P. 1687–1692.
3. Strauss D., Cable W., Shavelle R. Causes of Excess Mortality in Cerebral Palsy // Dev Med Child Neurol. 1999. No. 41. P. 580–585.
4. Sullivan P. B., Lambert B., Rose M., Ford-Adams M., Johnson A., Griffiths P. Prevalence and Severity of Feeding and Nutritional Problems in Children with Neurological Impairment // Dev Med Child Neurol. 2000. No. 42. P. 674–680.
5. Reddihough D. S., Baikie G., Walstab J. E. Cerebral Palsy in Victoria, Australia: Mortality and Causes of Death // J Paediatr Child Health. 2001. No. 37 (2). P. 183–186.
6. Karatas A. F., Miller E. G., Miller F., Dabney K. W., Bachrach S., Connor J. et al. Cerebral Palsy Patients Discovered Dead During Sleep: Experience from a Comprehensive Tertiary Pediatric Center // J Pediatr Rehabil Med. 2013. No. 6. P. 225–231. DOI 10.3233/PRM-140257.
7. Veugelers R. A., Calis E. A. C., Penning C., Verhagen A., Bernsen R., Bouquet J. et al. A Population-Based Nested Case Control Study on Recurrent Pneumonias in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy: Ethical Considerations of the Design and Representativeness of the Study Sample // BMC Pediatr. 2005. No. 5. 25 p.
8. Keskinen H., Lukkarinen H., Korhonen K., Jalanko T., Koivusalo A., Helenius I. The Lifetime Risk of Pneumonia in Patients with Neuromuscular Scoliosis at a Mean Age of 21 Years: the Role of Spinal Deformity Surgery // J Child Orthop. 2015. No. 9. P. 357–364. DOI 10.1007/s11832-015-0682-8.
9. Thomson J., Hall M., Ambroggio L., Stone B., Srivastava R., Shah S. S. et al. Aspiration and non-Aspiration Pneumonia

### REFERENCES

1. Young N. L., McCormick A. M., Gilbert T., Ayling-Campos A., Burke T., Fehlings D., Wedge J. Reasons For Hospital Admissions Among Youth and Young Adults with Cerebral Palsy // Arch Phys Med Rehabil. 2011. No. 92 (1). P. 46–50.
2. Saito N., Ebara S., Ohotsuka K., Kumeta H., Takaoka K. Natural History of Scoliosis in Spastic Cerebral Palsy // Lancet. 1998. No. 351. P. 1687–1692.
3. Strauss D., Cable W., Shavelle R. Causes of Excess Mortality in Cerebral Palsy // De. Med Child Neurol. 1999. No. 41. P. 580–585.
4. Sullivan P. B., Lambert B., Rose M., Ford-Adams M., Johnson A., Griffiths P. Prevalence and Severity of Feeding and Nutritional Problems in Children with Neurological Impairment // Dev Med Child Neurol. 2000. No. 42. P. 674–680.
5. Reddihough D. S., Baikie G., Walstab J. E. Cerebral Palsy in Victoria, Australia: Mortality and Causes of Death // J Paediatr Child Health. 2001. No. 37 (2). P. 183–186.
6. Karatas A. F., Miller E. G., Miller F., Dabney K. W., Bachrach S., Connor J. et al. Cerebral Palsy Patients Discovered Dead During Sleep: Experience from a Comprehensive Tertiary Pediatric Center // J Pediatr Rehabil Med. 2013. No. 6. P. 225–231. DOI 10.3233/PRM-140257.
7. Veugelers R. A., Calis E. A. C., Penning C., Verhagen A., Bernsen R., Bouquet J. et al. A Population-Based Nested Case Control Study on Recurrent Pneumonias in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy: Ethical Considerations of the Design and Representativeness of the Study Sample // BMC Pediatr. 2005. No. 5. 25 p.
8. Keskinen H., Lukkarinen H., Korhonen K., Jalanko T., Koivusalo A., Helenius I. The Lifetime Risk of Pneumonia in Patients with Neuromuscular Scoliosis at a Mean Age of 21 Years: the Role of Spinal Deformity Surgery // J Child Orthop. 2015. No. 9. P. 357–364. DOI 10.1007/s11832-015-0682-8.
9. Thomson J., Hall M., Ambroggio L., Stone B., Srivastava R., Shah S. S. et al. Aspiration and non-Aspiration Pneumonia



- in Hospitalized Children with Neurologic Impairment // *Pediatrics*. 2016. No. 137 (2).
10. Перфилова О. В., Храмова Е. Б., Шайтарова А. В. Методы оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 2. С. 8–11.
  11. Proesmans M., Vreys M., Huenaerts E., Haest E., Coremans S., Vermeulen F. et al. Respiratory Morbidity in Children with Profound Intellectual and Multiple Disability // *Pediatr Pulmonol*. 2015. No. 50 (10). P. 1033–1038.
  12. Seddon P. C., Khan Y. Respiratory Problems in Children with Neurological Impairment // *Arch Dis Child*. 2003. No. 88. P. 75–78.
  13. Tamura F., Shishikura J., Mukai Y., Kaneko Y. Arterial Oxygen Saturation in Severely Disabled People: Effect of Oral Feeding in the Sitting Position // *Dysphagia*. 1999. No. 14 (4). P. 204–221.
  14. Lagos-Guimares H. N., Teive H. A., Celli A. Aspiration Pneumonia in Children with Cerebral Palsy after Videofluoroscopic Swallowing Study // *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016. No. 20 (2). P. 132–137.
  15. Няньковський С. Л., Пишник А. І., Куксенко О. В. Особливості соматичної патології в дітей з дитячим церебральним паралічем (огляд літератури) // *Здоров'я ребенка*. 2017. № 12 (1). С. 54–62.
  16. Weir K., McMahon S., Barry L., Ware R., Masters I. B., Chang A. B. Oropharyngeal Aspiration and Pneumonia in Children // *Pediatr Pulmonol*. 2007. No. 42 (11). P. 1024–1031.
  17. Arvedson J., Rogers B., Buck G., Smart P., Msall M. Silent Aspiration Prominent in Children with Dysphagia // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994. No. 28 (2–3). P. 173–181.
  18. Erasmus C. E., van Hulst K., Rotteveel J. J., Willemsen M. A. P., Jongerius P. H. Clinical Practice: Swallowing Problems in Cerebral Palsy // *Eur J Pediatr*. 2012. No. 171 (3). P. 409–414.
  19. Dutt R., Roduta-Roberts M., Brown C. A. Sleep and Children with Cerebral Palsy: a Review of Current Evidence and Environmental non-pharmacological Interventions // *Children (Basel)*. 2015. No. 2 (1). P. 78–88. DOI 10.3390/children2010078.
  20. O'Donnell D. M. Pulmonary Complications in Neuromuscular Disease // *Adolesc Med*. 2000. No. 11. P. 633–645.
  21. Rogers B., Stratton P., Msall M., Andres M., Champlain M. K., Koerner P. et al. Long-term Morbidity and Management Strategies of Tracheal Aspiration in Adults with Severe Developmental Disabilities // *Am J Ment Retard*. 1994. No. 98 (4). P. 490–498.
  22. Toder D. S. Respiratory Problems in the Adolescent with Developmental Delay // *Adolesc. Med*. 2000. No. 11 (3). P. 617–631.
  23. Boesch R. P., Daines C., Willging J. P., Kaul A., Cohen A. P., Wood R. E. et al. Advances in the Diagnosis and Management of Chronic Pulmonary Aspiration in Children // *Eur Respir J*. 2006. No. 28. P. 847–861.
  24. Drubach L. A., Zurakowski D., Palmer E. L., Tracy D. A., Lee E. Y. Utility of Salivagram in Pulmonary Aspiration in Pediatric Patients: Comparison of Salivagram and Chest Radiography // *AJR Am J Roentgenol*. 2013. No. 200 (2). P. 437–441.
  25. Lam P. Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia in Neurologically Impaired Children // *Journal of Paediatric Respiriology and Critical Care*. 2008. No. 3. P. 3–7.
  26. Takano K., Kurose M., Mitsuzawa H., Nagaya T., Himi T. Clinical Outcomes of Tracheoesophageal Diversion and Laryngotracheal Separation for Aspiration in Patients with Severe Motor and Intellectual Disability // *Acta Otolaryngol*. 2015. No. 135. P. 1304–1310.
  27. Calis E. A., Veugelers R., Sheppard J. J., Tibboel D., Evenhuis H. M., Penning C. Dysphagia in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy and Intellectual Disability // *Dev Med Child Neurol*. 2008. No. 50 (8). P. 625–630.
  - in Hospitalized Children with Neurologic Impairment // *Pediatrics*. 2016. No. 137 (2).
  10. Perfilova O. V., Khramova E. B., Shaitarova A. V. Assessment Methods of Nutritional Status of Children with Cerebral Palsy // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2018. No. 2. P. 8–11. (In Russian).
  11. Proesmans M., Vreys M., Huenaerts E., Haest E., Coremans S., Vermeulen F. et al. Respiratory Morbidity in Children with Profound Intellectual and Multiple Disability // *Pediatr Pulmonol*. 2015. No. 50 (10). P. 1033–1038.
  12. Seddon P. C., Khan Y. Respiratory Problems in Children with Neurological Impairment // *Arch Dis Child*. 2003. No. 88. P. 75–78.
  13. Tamura F., Shishikura J., Mukai Y., Kaneko Y. Arterial Oxygen Saturation in Severely Disabled People: Effect of Oral Feeding in the Sitting Position // *Dysphagia*. 1999. No. 14 (4). P. 204–221.
  14. Lagos-Guimares H. N., Teive H. A., Celli A. Aspiration Pneumonia in Children with Cerebral Palsy after Videofluoroscopic Swallowing Study // *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016. No. 20 (2). P. 132–137.
  15. Nyankovskii S. L., Pishnik A. I., Kuksenko O. V. Peculiarities of Somatic Pathology in Children with Cerebral Palsy (Literature Review) // *Child's Health*. 2017. No. 12 (1). P. 54–62. (In Ukrainian).
  16. Weir K., McMahon S., Barry L., Ware R., Masters I. B., Chang A. B. Oropharyngeal Aspiration and Pneumonia in Children // *Pediatr Pulmonol*. 2007. No. 42 (11). P. 1024–1031.
  17. Arvedson J., Rogers B., Buck G., Smart P., Msall M. Silent Aspiration Prominent in Children with Dysphagia // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994. No. 28 (2–3). P. 173–181.
  18. Erasmus C. E., van Hulst K., Rotteveel J. J., Willemsen M. A. P., Jongerius P. H. Clinical Practice: Swallowing Problems in Cerebral Palsy // *Eur J Pediatr*. 2012. No. 171 (3). P. 409–414.
  19. Dutt R., Roduta-Roberts M., Brown C. A. Sleep and Children with Cerebral Palsy: a Review of Current Evidence and Environmental non-pharmacological Interventions // *Children (Basel)*. 2015. No. 2 (1). P. 78–88. DOI 10.3390/children2010078.
  20. O'Donnell D. M. Pulmonary Complications in Neuromuscular Disease // *Adolesc Med*. 2000. No. 11. P. 633–645.
  21. Rogers B., Stratton P., Msall M., Andres M., Champlain M. K., Koerner P. et al. Long-term Morbidity and Management Strategies of Tracheal Aspiration in Adults with Severe Developmental Disabilities // *Am J Ment Retard*. 1994. No. 98 (4). P. 490–498.
  22. Toder D. S. Respiratory Problems in the Adolescent with Developmental Delay // *Adolesc Med*. 2000. No. 11 (3). P. 617–631.
  23. Boesch R. P., Daines C., Willging J. P., Kaul A., Cohen A. P., Wood R. E. et al. Advances in the Diagnosis and Management of Chronic Pulmonary Aspiration in Children // *Eur Respir J*. 2006. No. 28. P. 847–861.
  24. Drubach L. A., Zurakowski D., Palmer E. L., Tracy D. A., Lee E. Y. Utility of Salivagram in Pulmonary Aspiration in Pediatric Patients: Comparison of Salivagram and Chest Radiography // *AJR. Am J Roentgenol*. 2013. No. 200 (2). P. 437–441.
  25. Lam P. Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia in Neurologically Impaired Children // *Journal of Paediatric Respiriology and Critical Care*. 2008. No. 3. P. 3–7.
  26. Takano K., Kurose M., Mitsuzawa H., Nagaya T., Himi T. Clinical Outcomes of Tracheoesophageal Diversion and Laryngotracheal Separation for Aspiration in Patients with Severe Motor and Intellectual Disability // *Acta Otolaryngol*. 2015. No. 135. P. 1304–1310.
  27. Calis E. A., Veugelers R., Sheppard J. J., Tibboel D., Evenhuis H. M., Penning C. Dysphagia in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy and Intellectual Disability // *Dev Med Child Neurol*. 2008. No. 50 (8). P. 625–630.



28. Casas M. J., Kenny D. J., McPherson K. A. Swallowing/Ventilation Interactions During Oral Swallow in normal Children and Children with Cerebral Palsy // *Dysphagia*. 1994. No. 9 (1). P. 40–46.
29. Mirrett P. L., Riski J. E., Glascott J., Johnson V. Videofluoroscopic Assessment of Dysphagia in Children with Severe Spastic Cerebral Palsy // *Dysphagia*. 1994. No. 9. P. 174–179.
30. Chiang J., Amin R. Respiratory Care Considerations for Children with Medical Complexity// *Children (Basel)*. 2017. No. 4 (5). P. 41. DOI 10.3390/children4050041.
31. Кубрак Р. М. Оптимізація функціональної активності кардіореспіраторної системи у дітей, хворих на дитячий церебральний параліч // *Актуальні проблеми навчання та виховання людей з особливими потребами*. 2014. № 11 (13). С. 231–240.
32. Kotagal S., Gibbons V.P., Stith J.A. Sleep Abnormalities in Patients with Severe Cerebral Palsy // *Dev Med Child Neurol*. 1994. No. 36. P. 304–311.
33. Khan Y., Heckmatt J. Z. Obstructive Apnoeas in Duchenne Muscular Dystrophy // *Thorax*. 1994. No. 49. P. 157–161.
34. Hsiao K. H., Nixon G. M. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Quality of Life in Children with Cerebral Palsy // *Res Dev Disabil*. 2008. No. 29 (2). P. 133–140.
35. Sullivan P. B., Morrice J. S., Vernon-Roberts A., Grant H., Eltumi M., Thomas A. G. Does Gastrostomy Tube Feeding in Children with Cerebral Palsy Increase the Risk of Respiratory Morbidity? // *Arch Dis Child*. 2006. No. 91. P. 478–482.
36. Morton R. E., Wheatley R., Minford J. Respiratory Tract Infections Due to Direct and Reflux Aspiration in Children with Severe Neurodisability // *Dev Med Child Neurol*. 1999. No. 41. P. 329–334.
37. Бронхолегочные осложнения заболеваний нервно-мышечной системы: клинич. рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов // *Пульмонология*. 2013. № 6. С. 11–20.
38. Kwon Y. H., Lee H. Y. Differences of the Truncal Expansion and Respiratory Function Between Children with Spastic Diplegic and Hemiplegic Cerebral Palsy // *J Phys Ther Sci*. 2013. No. 25. P. 1633–1635.
39. Hull J., Aniapravan R., Chan E., Chatwin M., Forton J., Gallagher J. et al. British Thoracic Society Guideline for Respiratory Management of Children with Neuromuscular Weakness // *Thorax*. 2012. No. 67 (1). P. 1–40. DOI 10.1136/thoraxjnl-2012-201964.
40. Jacob R., Nelkenbaum A., Merrick J., Brik R. Capnography in Patients with Severe Neurological Impairment // *Res Dev Disabil*. 2014. No. 35. P. 1259–1263.
41. Arumainathan R., Morris S. A., George M. Torsion of Left Main Bronchus During General Anesthesia for Posterior Instrumented Spinal Fusion // *Clin Case Rep*. 2016. No. 4. P. 633–635.
42. Vianello A., Carraro E., Pipitone E., Marchese-Ragona R., Arcaro A., Ferraro F. et al. Clinical and Pulmonary Function Markers of Respiratory Exacerbation Risk in Subjects with Quadriplegic Cerebral Palsy // *Respir Care*. 2015. No. 60 (10). P. 1431–1437.
43. Гордеева Н. В., Воробьева Е. А., Филькина О. М., Долотова Н. В. Соматическое здоровье детей раннего возраста со спастическими формами детского церебрального паралича и прогнозирование его поражений // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014. № 2 (57). С. 129–132.
28. Casas M. J., Kenny D. J., McPherson K. A. Swallowing/Ventilation Interactions During Oral Swallow in normal Children and Children with Cerebral Palsy // *Dysphagia*. 1994. No. 9 (1). P. 40–46.
29. Mirrett P. L., Riski J. E., Glascott J., Johnson V. Videofluoroscopic Assessment of Dysphagia in Children with Severe Spastic Cerebral Palsy // *Dysphagia*. 1994. No. 9. P. 174–179.
30. Chiang J., Amin R. Respiratory Care Considerations for Children with Medical Complexity// *Children (Basel)*. 2017. No. 4 (5). P. 41. DOI 10.3390/children4050041.
31. Kubrak R. M. Optimization of the functional activity of the cardiorespiratory system in children with cerebral palsy // *Aktual'ni problemy navchannya ta vykhovannya lyudey z osoblyvymy potrebamy*. 2014. No. 11 (13). P. 231–240. (In Ukrainian).
32. Kotagal S., Gibbons V.P., Stith J.A. Sleep Abnormalities in Patients with Severe Cerebral Palsy // *Dev Med Child Neurol*. 1994. No. 36. P. 304–311.
33. Khan Y., Heckmatt J. Z. Obstructive Apnoeas in Duchenne Muscular Dystrophy // *Thorax*. 1994. No. 49. P. 157–161.
34. Hsiao K. H., Nixon G. M. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Quality of Life in Children with Cerebral Palsy // *Res Dev Disabil*. 2008. No. 29 (2). P. 133–140.
35. Sullivan P. B., Morrice J. S., Vernon-Roberts A., Grant H., Eltumi M., Thomas A. G. Does Gastrostomy Tube Feeding in Children with Cerebral Palsy Increase the Risk of Respiratory Morbidity? // *Arch Dis Child*. 2006. No. 91. P. 478–482.
36. Morton R. E., Wheatley R., Minford J. Respiratory Tract Infections Due to Direct and Reflux Aspiration in Children with Severe Neurodisability // *Dev Med Child Neurol*. 1999. No. 41. P. 329–334.
37. Pulmonary Complications of Neuromuscular Disease: Clinical Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery // *Russian Pulmonology*. 2013. No. 6. P. 11–20. (In Russian).
38. Kwon Y. H., Lee H. Y. Differences of the Truncal Expansion and Respiratory Function Between Children with Spastic Diplegic and Hemiplegic Cerebral Palsy // *J Phys Ther Sci*. 2013. No. 25. P. 1633–1635.
39. Hull J., Aniapravan R., Chan E., Chatwin M., Forton J., Gallagher J. et al. British Thoracic Society Guideline for Respiratory Management of Children with Neuromuscular Weakness // *Thorax*. 2012. No. 67 (1). P. 1–40. DOI 10.1136/thoraxjnl-2012-201964.
40. Jacob R., Nelkenbaum A., Merrick J., Brik R. Capnography in Patients with Severe Neurological Impairment // *Res Dev Disabil*. 2014. No. 35. P. 1259–1263.
41. Arumainathan R., Morris S. A., George M. Torsion of Left Main Bronchus During General Anesthesia for Posterior Instrumented Spinal Fusion // *Clin Case Rep*. 2016. No. 4. P. 633–635.
42. Vianello A., Carraro E., Pipitone E., Marchese-Ragona R., Arcaro A., Ferraro F. et al. Clinical and Pulmonary Function Markers of Respiratory Exacerbation Risk in Subjects with Quadriplegic Cerebral Palsy // *Respir Care*. 2015. No. 60 (10). P. 1431–1437.
43. Gordeeva N. V., Vorobyova E. A., Filkina O. M., Dolotova N. V. Physical Health Infants with Spastic Forms of Cerebral Palsy and Prediction of its Violations // *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2014. No. 2 (57). P. 129–132. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Айшауова Раушан Рсалиевна** – ассистент кафедры детских болезней № 3, НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан; заочный аспирант кафедры детских болезней, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: aishauova\_78@mail.ru

**Мещеряков Виталий Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

**Скучалина Любовь Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней № 3, НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан.

E-mail: girogi@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Raushan R. Aishauova** – Assistant Professor, Department of Children Diseases No. 3, Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: aishauova\_78@mail.ru

**Vitaly V. Meshcheryakov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

**Lyubov N. Skuchalina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Children Diseases No. 3, Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

E-mail: girogi@mail.ru

# ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫПОЛНЕНИЮ КОРОНАРНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В СОЧЕТАНИИ С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

Я. Ю. Вискер<sup>1,2</sup>, А. Н. Молчанов<sup>1,2</sup>, Д. Н. Ковальчук<sup>1,2</sup>, И. А. Урванцева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

**Цель** – провести анализ научной литературы и оценить методику и эффективность хирургических подходов к выполнению коронарной эндартерэктомии в сочетании с коронарным шунтированием. **Материал и методы.** Проведены поиск и изучение научной литературы с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, ScienceDirect и eLIBRARY по ключевым словам: коронарная эндартерэктомия, коронарное шунтирование, диффузный коронарный атеросклероз. **Результаты.** Коронарная эндартерэктомия в сочетании с коронарным шунтированием может быть эффективной методикой с приемлемым операционным риском при тщательном отборе больных на эту процедуру. Выполнение открытой методики эндартерэктомии предпочтительнее из передней межжелудочковой артерии, закрытой – из правой коронарной артерии. В качестве пластического материала при реконструкции эндартерэктомизированной артерии предпочтительнее использовать внутреннюю грудную артерию. Наличие дезнотелизированной поверхности в зоне реконструкции коронарной артерии требует агрессивной антитромботической терапии. Эффективно использование двойной антиагрегантной терапии либо комбинации аспирина с варфарином. Таким образом, правильный подход к выбору методики хирургических методик лечения позволит улучшить отдаленные результаты у этой категории больных.

**Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия, диффузный коронарный атеросклероз.

**Шифр специальности:** 14.01.17 – Хирургия;

14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия.

**Автор для переписки:** Вискер Ярослав Юрьевич, e-mail: yavisker@gmail.com

## SURGICAL APPROACHES TO PERFORMING CORONARY ENDARTERECTOMY IN COMBINATION WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Ya. Yu. Visker<sup>1,2</sup>, A. N. Molchanov<sup>1,2</sup>, D. N. Kovalchuk<sup>1,2</sup>, I. A. Urvantseva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

**The aim** of the study is to review the surgical approaches to performing coronary endarterectomy in combination with coronary artery bypass grafting. **Material and methods.** Search and study of scientific literature using the databases PubMed, MEDLINE, ScienceDirect and eLIBRARY.RU by the keywords "coronary endarterectomy", "coronary bypass surgery" and "diffuse coronary atherosclerosis" is performed. **Results.** Coronary endarterectomy combined with coronary artery bypass grafting can be an effective technique with acceptable operational risk given a careful selection of patients for this procedure. It is preferable to perform an open endarterectomy on the left anterior descending artery and closed technique on the right coronary artery. It is favored to use the internal thoracic artery as a material for reconstruction of an artery after endarterectomy. The presence of endothelial dysfunction in the area of coronary artery reconstruction requires aggressive antithrombotic therapy. The use of double antiplatelet therapy or a combination of aspirin with warfarin is effective. Thus, the correct approach in choosing the method of surgical treatment methods will improve long-term results in this category of patients.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, endarterectomy, diffuse coronary atherosclerosis.

**Code:** 14.01.17 – Surgery;

14.01.26 – Cardiovascular Surgery.

**Corresponding Author:** Yaroslav Yu. Visker, e-mail: yavisker@gmail.com

**ВВЕДЕНИЕ**

Коронарное шунтирование (КШ) в настоящее время является золотым стандартом в лечении пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [1–2]. Но 25 % пациентов не может быть безопасно и эффективно проведена стандартная полная реваскуляризация миокарда ввиду диффузного поражения коронарных артерий. В таких ситуациях достичь полной хирургической реваскуляризации миокарда позволяет использование нестандартного подхода (коронарная эндартерэктомия, шунт-пластика) через бляшку, изолированная аутовенозная пластика в сочетании с коронарным шунтированием. Несмотря на то, что в последние годы коронарная эндартерэктомия (КЭ) применяется во многих хирургических клиниках, все еще остаются обоснованные сомнения в показаниях, технике ее выполнения и результатах. Ряд публикаций указывает, что результаты КЭ в сочетании с КШ эквивалентны результатам изолированного КШ. КЭ выполняется наиболее часто больным пожилого возраста, при инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе, сахарном диабете (СД), стенокардии высокого функционального класса или после предшествующего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3–4]. В настоящее время открытая методика КЭ и использование внутренней грудной артерии (ВГА) для ее проведения могут оказывать благоприятное влияние на результаты операций. Немаловажное значение имеет и послеоперационная антиагрегантная, антикоагулянтная терапия. Несмотря на отсутствие рекомендаций по использованию комбинированной схемы профилактики тромботических осложнений при данном хирургическом вмешательстве, назначение гепарина в раннем послеоперационном периоде с последующим переходом на двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель) либо комбинацию аспирина с варфарином демонстрирует хорошие результаты данного хирургического вмешательства.

**Цель** – провести анализ научной литературы и оценить методику и эффективность хирургических подходов к выполнению коронарной эндартерэктомии в сочетании с коронарным шунтированием.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен поиск и изучение научной литературы с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, ScienceDirect и eLIBRARY по ключевым словам: коронарная эндартерэктомия, коронарное шунтирование, диффузный коронарный атеросклероз.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

КЭ известна кардиохирургическому сообществу с середины XX века. Отношение хирургов к этой операции с момента появления и по настоящее время остается неоднозначным. Есть хирурги и клиники, выполняющие КЭ без существенного повышения риска операции, и клиники, не выполняющие данный вид вмешательства либо выполняющие его в минимально возможном числе случаев. Причиной такого отношения является достаточно высокая частота периоперационных инфарктов и повышенный риск летального исхода, сопровождавшие эту методику в прошлом. Несмотря на это, полного отказа от КЭ не произошло. Наоборот, в настоящее время интерес к КЭ в сочетании с КШ возрастает. Причиной является

растущее количество больных с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла, которым выполнения изолированного КШ может быть недостаточно. Также развитие кардиохирургических и анестезиологических технологий, совершенствование техники оперативного вмешательства и методик защиты миокарда позволили значительно снизить летальность и частоту осложнений после выполнения КЭ в сочетании с КШ.

В литературе описаны различные методики КЭ, среди которых помимо мануальной представлены газовая, лазерная, а также методика выполнения при помощи кардиоплегического раствора с различными результатами. Сейчас они имеют историческое значение и не применяются.

В настоящее время существуют две различных методики выполнения эндартерэктомии из коронарных артерий: открытая и закрытая. Неясно, какая из техник предпочтительнее, так как каждая из них имеет свои преимущества и недостатки. Обе техники требуют выполнения артериотомии. При закрытой методике артериотомия выполняется на небольшом протяжении, после чего при помощи лопатки бляшка отделяется от адвентиции дистально и проксимально путем осторожной тракции. Далее формируется стандартный анастомоз между коронарной артерией и шунтом. В случае отрыва бляшки может потребоваться выполнение дополнительных артериотомий либо продление разреза артерии дистально для достижения остальных участков атеросклеротической бляшки. Закрытая методика требует меньше времени, чем открытая, но при ее выполнении чаще наблюдается эффект «снегоборочной машины», когда боковые ветви и дистальные отделы коронарной артерии остаются окклюзированными. Несмотря на осторожную тракцию атеросклеротической бляшки, есть риск ее отрыва или боковых ветвей бляшки, что ведет к формированию лоскута интимы, перекрывающего просвет сосуда и ведущего к тромбозу. Кроме того, существует риск диссекции и неполного удаления бляшки в основном стволе и/или боковых ветвях коронарной артерии. Конусообразная форма дистальных отделов удаленной бляшки может не быть жестким индикатором полноты эндартерэктомии. В. Keogh с соавт. [5] использовали ангиоскопию с целью оценки участков коронарных артерий, подвергшихся эндартерэктомии. Оценку проводили после наложения дистальных анастомозов. В шунт вводили интродьюсер с дополнительным боковым портом для инфузии кардиоплегического раствора. Через интродьюсер вводили фиброскоп (1,8 мм) и начинали подачу кардиоплегического раствора через боковой порт интродьюсера под давлением. Авторы продемонстрировали, что около 30 % коронарных артерий, из которых были удалены бляшки с конусообразной формой дистальных отделов, имеют лоскуты и 100 % артерий имеют кровоизлияния в стенках и видимые глазу соединительнотканые волокна в просвете. Выполнение закрытой эндартерэктомии нежелательно в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), так как эта артерия отдает ряд важных септальных и диагональных ветвей [6]. В данной ситуации предпочтение следует отдать открытой методике.

При открытой методике выполняется протяженная артериотомия за границы стеноза, и атеросклеротическая бляшка удаляется под прямым визуальным контролем. После этого выполняется протяженная шунт-пластика коронарной артерии при помощи вну-



тренней грудной артерии (ВГА) или аутовены. При недостаточной длине ВГА возможно выполнение пластики коронарной артерии аутовенозной заплатой с последующей имплантацией артериального шунта в заплату. Использование ВГА для пластики артерии предпочтительнее по нескольким причинам. ВГА остается проходимой в ситуациях, характеризующихся редуцированным кровотоком, и ее вазомоторная функция позволяет регулировать поток крови в зависимости от состояния «принимающего» русла. Кроме того, эндотелий ВГА продуцирует простагландин и некоторые другие вазодилатирующие факторы, которые поддерживают адекватную функцию шунта в отдаленном периоде. Еще одним несомненным преимуществом ВГА является ее устойчивость к атеросклерозу и лучшее соответствие диаметру коронарной артерии. Открытая методика обеспечивает возможность максимально полного удаления атеросклеротической бляшки и освобождения боковых и септальных ветвей. При обрыве бляшки и образовании лоскута интимы в дистальных отделах артерии при данной методике возможно выполнение фиксации лоскута интимы для обеспечения кровотока в дистальные отделы. Однако открытая эндартерэктомия требует больше времени для выполнения. Данная методика особенно полезна при диффузном атеросклеротическом поражении ПМЖА. Литературные данные свидетельствуют о более благоприятных исходах открытой эндартерэктомии, нежели закрытой. Н. Nishi и соавт. [6] сравнили открытую и закрытую методики: открытая методика КЭ имела преимущества: в уровне 30-дневной летальности (2,9 % против 6,8 %); частоте послеоперационных инфарктов миокарда (2,9 % против 3,4 %); частоте использования внутриаортальной баллонной контрпульсации (5,9 % против 11,9 %). М. Gol и соавт. [7] показали при открытой методике более низкие уровни летальности (8,8–10,9 % соответственно); частоты послеоперационного острого инфаркта миокарда (3,5–13,9 % соответственно); потребности в инотропной поддержке (26,8–30 % соответственно); послеоперационной фибрилляции предсердий (3,5–5,6 % соответственно) и фибрилляции желудочков (0–3 % соответственно). Оба эти исследования имеют уровень доказательности 2 Б [8]. Но в метаанализе С. Wang и соавт. [9] продемонстрированы противоположные результаты. Выполнение открытой КЭ было ассоциировано со значительно повышенным риском летального исхода: для закрытой методики в сравнении с группой изолированного КШ отношение шансов летального исхода составило 1,52, для открытой методики – 3,79. Авторы объясняют более благоприятные результаты закрытой методики меньшими временными затратами, меньшим риском кровотечения. Также использование венозных заплат при реконструкции после открытой КЭ может предрасполагать к тромбозу и развитию инфаркта миокарда. Тем не менее необходимы дальнейшие сравнительные исследования этого вопроса.

Имеется несколько исследований, продемонстрировавших приемлемые результаты при использовании ВГА в качестве шунта к артерии, подвергшейся эндартерэктомии [10]. Р. Myers и соавт. [11] получили летальность 4,1 % и частоту периоперационных инфарктов миокарда 4,1 % при выполнении шунт-пластики внутренней грудной артерией передней межжелудочковой артерии, подвергшейся эндартерэктомии. Y. Kato [12] выполнены протяженные реконструкции ПМЖА (4 см и более) при помощи ВГА с эндартерэктомией

и без нее с ранней летальностью 1,8 % и частотой периоперационных инфарктов миокарда 5,4 %. При этом ранняя проходимость ВГА составила 99 % по данным ангиографии, а выполнение эндартерэктомии существенно не повышало риски и не ухудшало отдаленные результаты. Т. Fukui [13] в своем исследовании отмечает более высокую частоту периоперационных инфарктов миокарда, рестернотомий по поводу кровотечения, переливаний крови в группе эндартерэктомии из ПМЖА с пластикой ВГА (14,9 %, 6 %, 50,7 % соответственно) по сравнению с группой без эндартерэктомии (2,7 %, 0,5 %, 36,1 % соответственно). Статистически значимых отличий в уровне летальности между группами обнаружено не было. Летальность при выполнении ЭА с шунт-пластикой ВГА составила 4,5 %. Авторы отмечают, что при протяженных бляшках с кальцинозом, мягких больших нестабильных бляшках или бляшках с выраженным фиброзом процедурой выбора является эндартерэктомия, несмотря на то, что она может повышать риски послеоперационных осложнений. Группа во главе с L. Beretta [14] выполняла КЭ из ПМЖА по открытой методике с последующей реконструкцией зоны эндартерэктомии аутовеной либо аутовенозной заплатой, в которую имплантировалась ВГА. Летальность в группе с использованием ВГА составила 2,1 % против 8 % в группе с пластикой аутовеной. Также в группе отмечалась более низкая частота периоперационных инфарктов миокарда (2,1 % и 10 % соответственно), синдрома низкого сердечного выброса (4,2 % и 8 % соответственно), неврологических нарушений (0 и 2 % соответственно). Авторы отмечают, что использование ВГА при реконструкции коронарных артерий, по сравнению с аутовеной, улучшают ближайшие и отдаленные результаты.

Ряд публикаций демонстрируют неоптимальные результаты при использовании венозного материала при эндартерэктомиях. Диаметр венозного шунта значительно больше диаметра коронарной артерии, что неблагоприятно сказывается на потоках крови в зоне анастомоза. Кроме того, неразвитый мышечный слой в стенке вены способствует аневризматической трансформации венозной заплаты и возникновению турбулентных потоков крови, что увеличивает вероятность тромбоза зоны реконструкции и окклюзии шунта. Помимо этого, вена не способна продуцировать простагландин, оксид азота и прочие сосудорасширяющие факторы. О. Tasdemir и соавт. [15] при выполнении ангиографического исследования зон реконструкции в отдаленном периоде выявлена значительная неровность контуров венозных конструкций, аневризматическая трансформация аутовенозных заплат, в то время как большинство конструкций (79,1 %) с использованием ВГА не продемонстрировали каких-либо нарушений. N. Sankar и соавт. [16] также сообщают о хорошей проходимости ВГА в отдаленном периоде.

Согласно определению Европейского общества кардиологов, речь идет о диффузном поражении коронарного сосуда, когда за местом стеноза как минимум 75 % артерии имеет диаметр менее 2 мм [1]. Некоторые авторы считают диффузным поражением коронарного русла протяженность значимого стеноза более 20 мм, множественные стенозы – более 75 % – либо тотальное значимое поражение артерии. Также при диффузном поражении имеется значительное поражение атеросклеротическим процессом основных и боковых ветвей коронарных артерий, часто имеется выраженный кальциноз, препятствующий наложению

анастомоза. В части случаев после вскрытия просвета артерии хирург видит расслоение последней в месте атеросклеротической бляшки. Бляшки, имеющие мягкую консистенцию, наиболее опасны в связи с высоким риском эмболизации дистального коронарного русла. В ситуациях, когда по данным предоперационной коронарографии наблюдаются артерии с диаметром 1 мм со стенозами и окклюзиями боковых и септальных ветвей в нескольких местах, сохраненное дистальное русло артерии при окклюзионном или гемодинамически значимом протяженном стенозе с зоной гипо-нормокинезии миокарда, стоит рассматривать возможность выполнения КЭ. Тем не менее окончательное решение всегда принимается оперирующим хирургом после визуальной, пальцевой оценки и бужевого зондирования.

Использование искусственного кровообращения (ИК) создает оптимальные условия для работы хирурга – неподвижность сердца, бескровное операционное поле. Но ИК индуцирует системную воспалительную реакцию, сопровождающуюся повышением проницаемости капилляров, активацией системы свертывания крови с нарушением гемостаза, развитием дыхательной, почечной, неврологической дисфункции. Кардиоплегическая ишемическая остановка сердца также оказывает неблагоприятное влияние, обусловленное глобальной ишемией миокарда, что приводит к его повреждению и развитию функциональной недостаточности. Выполнение операции на работающем сердце без применения искусственного кровообращения может оказать благоприятное влияние у пациентов высокого риска с низкой фракцией выброса ввиду уменьшения глобальной ишемии, потребности в гемотранфузиях, частоты госпитальных осложнений. Выполнение КЭ без применения искусственного кровообращения ассоциировано с низкой периоперационной летальностью (0–2,8 %) [17]. Несколько сравнительных исследований демонстрируют сопоставимую 30-дневную летальность при выполнении КЭ с применением и без применения искусственного кровообращения. Частота инфаркта миокарда колеблется в широких пределах: от 0 % в небольших сериях случаев до 10 % при выполнении множественных КЭ. По данным метаанализа E. Soylu [17], данное осложнение встречается в 6,1 % случаев. Повышение частоты периоперационных инфарктов происходит при выполнении множественных КЭ, КЭ из правой коронарной артерии (ПКА) и КЭ, выполненной по закрытой методике. Однако существенных различий в частоте ИМ при выполнении КЭ с применением и без применения искусственного кровообращения не наблюдается.

Коронарная эндартерэктомия в сочетании с КШ нуждается в дальнейшем изучении. На данный момент все исследования по данному вопросу нерандомизированные, ретроспективные, с небольшими выборками. Разные критерии включения, хирургические техники, характеристики пациентов, опыт клиники и каждого конкретного хирурга могут приводить к смещению результатов и, как следствие, необъективным выводам.

Риски осложнений и летальности, которые несет эндартерэктомия, могут различаться для разных коронарных артерий. Результаты эндартерэктомии из ПМЖА противоречивы. Ранние исследования показали, что это ведет к высокой частоте периопераци-

онных инфарктов миокарда, в то время как эндартерэктомия из ПКА сопровождается благоприятными исходами. Причиной является большое количество ветвей ПМЖА (септальные, диагональные), вследствие чего эндартерэктомия может быть неполной. Поэтому многие хирурги пытались избегать КЭ из ПМЖА, что приводило к неполной реваскуляризации и плохому прогнозу. Так, госпитальная летальность при КЭ в сочетании с КШ достигала 15 % [18].

C. Minale и соавт. [19] сообщали о низкой проходимости шунтов через 18 месяцев после эндартерэктомии в бассейне левой коронарной артерии – 29,2 %, в бассейне правой коронарной артерии – 55,6 %. В то же время КЭ из ПКА сопровождалась более благоприятными результатами. N. Erdil и соавт. [20] выполнили КЭ по закрытой методике из ПКА 59 больным. Через 6 месяцев после операции выполнена коронарошунтография 42 пациентам – 100 % шунтов были проходимы с отличным контрастированием дистальных отделов ПКА. Недавние исследования продемонстрировали более низкую частоту инфарктов миокарда при данном подходе [21]. Этому способствовали совершенствование оперативной техники, методов защиты миокарда, накопление опыта.

K. Nishigawa и соавт. [21] выполнили открытую эндартерэктомию из ПМЖА у 188 пациентов с 30-дневной летальностью 1,1 %. Частота периоперационных инфарктов миокарда оказалась довольно высокой – 9 %, но, как отмечают авторы, это произошло в результате включения больных с изолированным повышением кардиоспецифических ферментов, соответствующих критериям инфаркта миокарда даже в отсутствие клинических, электрокардиографических, эхокардиографических признаков этого осложнения. По данным ангиографического исследования проходимость шунтов и адекватное функционирование зон реконструкции коронарных артерий в раннем послеоперационном периоде (94,7 % прооперированных больных) выявлялись в 91,6 % случаев, а в среднем через 13 месяцев (78,7 % прооперированных больных) – в 96,6 %.

P. Zhu и соавт. [22] не обнаружили значимых различий в частоте летальных исходов, больших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, инфарктов миокарда, инсультов, ФК стенокардии и 1-летней проходимости шунтов между тремя группами, где выполнялась КЭ из ПМЖА, огибающей артерии (ОА) или ПКА. Авторы делают вывод, что место эндартерэктомии не оказывает влияния на исход. G. Lawrie и соавт. [23] отмечают, что резидуальные нарушения в ПМЖА или ОА являлись статистически значимыми предикторами смерти, в то время как подобные нарушения в системе ПКА оказывали меньший эффект.

Выполнение КЭ влечет за собой появление дезнотелизированной поверхности в коронарном русле, в результате чего активируется каскад коагуляции, что может приводить к тромбозу. Таким пациентам необходимо назначение антикоагулянтов и антиагрегантов. В настоящее время не существует единых протоколов антикоагуляции [24]. В литературе описываются несколько подходов, например, использование инфузии гепарина с последующим переходом на варфарин на несколько месяцев [25–26]. Так, M. Marzban и соавт. [27] начинают инфузию гепарина через 6 часов после операции с последующим переходом на прием варфарина на срок 2–3 месяца с целевым уровнем МНО 2,5–3,5. D. LaPar и соавт. [28] использовали двойную

антитромбоцитарную терапию в составе аспирина и клопидогреля на 3 месяца. Сроки назначения данных препаратов в литературе варьируются и зависят, по всей видимости, от протоколов, принятых в каждой конкретной клинике. Существуют и другие схемы: аспирин и дипиридабол [15]; дипиридабол, тиклопидин и варфарин [16]; дикумарол и аспирин. При этом частота кровотечений и летальность при разных подходах различаются несущественно.

Исследования, оценивающие коронарную эндартерэктомию, подвергаются критике за их нерандомизированный дизайн и наличие смещений. Таким образом, на данный момент остается неясным потенциал этой методики. E. Soylu и соавт. [29] в своем метаанализе попытались количественно охарактеризовать доступные данные 20 публикаций, оценивающие КЭ в сочетании с коронарным шунтированием. 30-дневная летальность была выше после КЭ, нежели после изолированного КШ (ОШ = 1,69). Пери- и послеоперационные инфаркты миокарда также чаще встречались после КЭ (ОШ = 2,1 и 3,34 соответственно). Выполнение КЭ было ассоциировано с повышенным риском желудочковых аритмий, легочных осложнений, почечной недостаточности, повышением потребности в инотропах и гемотранфузиях. Пациенты, перенесшие КЭ, дольше оставались в реанимации после операции, и длительность послеоперационного периода у них также была больше. Проходимость шунтов в отдаленном периоде была ниже в группе КЭ. Несмотря на такие необнаделяющие результаты, стоит отметить отсутствие проспективных исследований, а также наличие большого количества неучтенных факторов, которые могут повлиять на результат, включая оперативную технику, сосуд, подвергшийся КЭ, использование искусственного кровообращения, вариации послеоперационного протокола антикоагуляции. Требуются проспективные исследования со стандарт-

зацией критериев включения, операционных техник и протоколов антикоагуляции [30].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронарное шунтирование остается основным методом лечения пациентов этой группы, но у больных с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла выше потребность в выполнении коронарной эндартерэктомии и других реконструктивных вмешательств на коронарных артериях. Коронарная эндартерэктомию в сочетании с коронарным шунтированием может быть эффективной и безопасной методикой при условии тщательного отбора пациентов на эту процедуру. Открытая методика эндартерэктомии из передней межжелудочковой артерии предпочтительнее ввиду сложного строения артерии и многочисленных боковых ветвей. При этом в качестве пластического материала лучше использовать внутреннюю грудную артерию, так как это продлевает срок функционирования зоны реконструкции коронарной артерии. Закрытой методики коронарной эндартерэктомии вполне достаточно при вмешательствах на правой коронарной артерии ввиду меньшего количества боковых ветвей, однако здесь необходимы прецизионная техника оперативного вмешательства и опыт хирурга. Наличие дезэндотелизированной поверхности в зоне реконструкции коронарной артерии требует агрессивной антитромботической терапии. Эффективно использование двойной антиагрегантной терапии либо комбинации аспирина с варфарином. Методика коронарной эндартерэктомии нуждается в дальнейшем изучении у больных с диффузным поражением коронарного русла, но, несомненно, должна быть в арсенале кардиохирурга.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U., Byrne R., Collet J., Falk V., Head S., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S., Niebauer J., Richter D., Seferović P., Sibbing D., Stefanini G., Windecker S., Yadav R., Zembala M., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization // European Heart Journal. 2019. No. 40 (2). P. 87–165.
2. Калугина Л. С., Горьков А. И., Урванцева И. А. Эндovasкулярное лечение хронической окклюзии коронарных артерий при многососудистом поражении венечного русла // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. № 2 (28). С. 13–16.
3. Чарчян Э. Р., Герасимов А. Н., Скворцов А. А., Хачатрян З. Р., Пюмпылян А. Г., Исаев Р. М., Белов Ю. В. Ортокоронарное шунтирование в сочетании с коронарной эндартерэктомией и шунт-пластикой: есть ли различия в раннем послеоперационном периоде? // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. № 11 (5). С. 53–59.
4. Богдан А. П., Белаш С. А., Барбухатти К. О. Выживаемость и ангиографические результаты после эндартерэктомии из передней межжелудочковой артерии // Российский кардиологический журнал. 2014. № 11 (115). С. 44–50.
5. Keogh B. E., Bidstrup B. P., Taylor K. M., Sapsford R. N. Angioscopic Evaluation of Intravascular Morphology

### REFERENCES

1. Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U., Byrne R., Collet J., Falk V., Head S., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S., Niebauer J., Richter D., Seferović P., Sibbing D., Stefanini G., Windecker S., Yadav R., Zembala M., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization // European Heart Journal. 2019. No. 40 (2). P. 87–165.
2. Kalugina L. S., Gorkov A. I., Urvantseva I. A. Chronic Occlusion Endovascular Treatment of Coronary Arteries in Multivessel Coronary Lesions // Vestnik SurGU. Medicina. 2016. No. 2. P. 13–16. (In Russian).
3. Charchyan E. R., Gerasimov A. N., Skvortsov A. A., Khachatryan Z. R., Pyumpyulyan A. G., Isaev R. M., Belov Yu. V. Coronary Endarterectomy and Shunt Plasty in Coronary Artery Bypass Surgery: is There Any Difference in Short-term Results? // Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2018. No. 11 (5). P. 53–59. (In Russian).
4. Bogdan A. P., Belash S. A., Barbukhatti K. O. Survival and Angiographic Results after Endarterectomy from the Left Anterior Descending Artery // Russian Journal of Cardiology. 2014. No. 11 (115). P. 44–50. (In Russian).



- after Coronary Endarterectomy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991. No. 52 (4). P. 766–772.
6. Nishi H., Miyamoto S., Takanashi S., Minamimura H., Ishikawa T., Kato Y. Optimal Method of Coronary Endarterectomy for Diffusely Diseased Coronary Arteries // *Annals of Thoracic Surgery*. 2005. No. 79. P. 846–852.
  7. Gol M. K., Yilmazkaya B., Goksel S., Sener E., Mavitas B., Tasdemir O. Results of Right Coronary Artery Endarterectomy with or Without Patchplasty // *Journal of Cardiac Surgery*. 1999. No. 14. P. 75–81.
  8. Soylu E., Harling L., Ashrafian H., Athanasiou T. Does Coronary Endarterectomy Technique Affect Surgical Outcome when Combined with Coronary Artery Bypass Grafting? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014. No. 19 (5). P. 848–855.
  9. Wang C., Chen J., Gu C., Qiao R., Li J. Impact of Risk Factors and Surgical Techniques in Coronary Endarterectomy: a Network Meta-analysis // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019. No. 29 (3). P. 355–364.
  10. Барбухатти К. О., Белаш С. А., Болдырев С. Ю., Якуба И. И., Тышкевич С. Н., Логвинова В. И., Богдан А. П., Порханов В. А. Эндартерэктомия из передней межжелудочковой артерии // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012. № 54 (1). С. 17–24.
  11. Myers P., Tabata M., Shekar P., Couper G., Khalpey Z., Aranki S. Extensive Endarterectomy and Reconstruction of the Left Anterior Descending Artery: Early and Late Outcomes // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012. No. 143 (6). P. 1336–1340.
  12. Kato Y., Shibata T., Takanashi S., Fukui T., Ito A., Shimizu Y. Results of Long Segmental Reconstruction of Left Anterior Descending Artery Using Left Internal Thoracic Artery // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012. No. 93 (4). P. 1195–1200.
  13. Fukui T., Takanashi S., Hosoda Y. Long Segmental Reconstruction of Diffusely Diseased Left Anterior Descending Coronary Artery with Left Internal Thoracic Artery with or Without Endarterectomy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005. No. 80. P. 2098–2105.
  14. Beretta L., Lemma M., Vanelli P., DiMattia D., Bozzi G., Broso P. Coronary “open” Endarterectomy and Reconstruction: Short- and Long-term Results of the Revascularization with Saphenous Vein Versus IMA-graft // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1992. No. 6. P. 382–386.
  15. Tasdemir O., Kiziltepe U., Karagoz H., Yamak B., Korkmaz S., Bayazit K. Long-term Results of Reconstructions of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Diffuse Atherosclerotic Lesions // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996. No. 112. P. 745–754.
  16. Sankar N., Satyaprasad V., Rajan S., Bashi V., Cherian K. Extensive Endarterectomy, Onlay Patch, and Internal Mammary Bypass of the Left Anterior Descending Coronary Artery // *Journal of Cardiac Surgery*. 1996. No. 11. P. 56–60.
  17. Soylu E., Harling L., Ashrafian H., Athanasiou T. Should We Consider Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Patients Undergoing Coronary Endarterectomy? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014. No. 19 (2). P. 295–301.
  18. Parsonnet V., Gilbert L., Gielchinsky I., Bhaktan E. Endarterectomy of the Left Anterior Descending and Mainstem Coronary Arteries: a Technique for Reconstruction of Inoperable Arteries // *Surgery*. 1976. No. 80 (6). P. 662–673.
  19. Minale C., Nikol S., Zander M., Uebis R., Effert S., Messmer B. Controversial Aspects of Coronary Endarterectomy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1989. No. 48 (2). P. 235–241.
  5. Keogh B. E., Bidstrup B. P., Taylor K. M., Sapsford R. N. Angioscopic Evaluation of Intravascular Morphology after Coronary Endarterectomy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991. No. 52 (4). P. 766–772.
  6. Nishi H., Miyamoto S., Takanashi S., Minamimura H., Ishikawa T., Kato Y. Optimal Method of Coronary Endarterectomy for Diffusely Diseased Coronary Arteries // *Annals of Thoracic Surgery*. 2005. No. 79. P. 846–852.
  7. Gol M. K., Yilmazkaya B., Goksel S., Sener E., Mavitas B., Tasdemir O. Results of Right Coronary Artery Endarterectomy with or Without Patchplasty // *Journal of Cardiac Surgery*. 1999. No. 14. P. 75–81.
  8. Soylu E., Harling L., Ashrafian H., Athanasiou T. Does Coronary Endarterectomy Technique Affect Surgical Outcome when Combined with Coronary Artery Bypass Grafting? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014. No. 19 (5). P. 848–855.
  9. Wang C., Chen J., Gu C., Qiao R., Li J. Impact of Risk Factors and Surgical Techniques in Coronary Endarterectomy: a Network Meta-analysis // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019. No. 29 (3). P. 355–364.
  10. Barbukhatti K. O., Belash S. A., Boldyrev S. Y., Yakuba I. I., Tyshkevich S. N., Logvinova V. I., Bogdan A. P., Porkhanov V. A. Endarterectomy from Anterior Interventricular Artery // *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*. 2012. No. 54 (1). P. 17–24. (In Russian).
  11. Myers P., Tabata M., Shekar P., Couper G., Khalpey Z., Aranki S. Extensive Endarterectomy and Reconstruction of the Left Anterior Descending Artery: Early and Late Outcomes // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012. No. 143 (6). P. 1336–1340.
  12. Kato Y., Shibata T., Takanashi S., Fukui T., Ito A., Shimizu Y. Results of Long Segmental Reconstruction of Left Anterior Descending Artery Using Left Internal Thoracic Artery // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012. No. 93 (4). P. 1195–1200.
  13. Fukui T., Takanashi S., Hosoda Y. Long Segmental Reconstruction of Diffusely Diseased Left Anterior Descending Coronary Artery with Left Internal Thoracic Artery with or Without Endarterectomy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005. No. 80. P. 2098–2105.
  14. Beretta L., Lemma M., Vanelli P., DiMattia D., Bozzi G., Broso P. Coronary “open” Endarterectomy and Reconstruction: Short- and Long-term Results of the Revascularization with Saphenous Vein Versus IMA-graft // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1992. No. 6. P. 382–386.
  15. Tasdemir O., Kiziltepe U., Karagoz H., Yamak B., Korkmaz S., Bayazit K. Long-term Results of Reconstructions of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Diffuse Atherosclerotic Lesions // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996. No. 112. P. 745–754.
  16. Sankar N., Satyaprasad V., Rajan S., Bashi V., Cherian K. Extensive Endarterectomy, Onlay Patch, and Internal Mammary Bypass of the Left Anterior Descending Coronary Artery // *Journal of Cardiac Surgery*. 1996. No. 11. P. 56–60.
  17. Soylu E., Harling L., Ashrafian H., Athanasiou T. Should We Consider Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Patients Undergoing Coronary Endarterectomy? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014. No. 19 (2). P. 295–301.
  18. Parsonnet V., Gilbert L., Gielchinsky I., Bhaktan E. Endarterectomy of the Left Anterior Descending and Mainstem Coronary Arteries: a Technique for Reconstruction of Inoperable Arteries // *Surgery*. 1976. No. 80 (6). P. 662–673.
  19. Minale C., Nikol S., Zander M., Uebis R., Effert S., Messmer B. Controversial Aspects of Coronary Endarterectomy



20. Erdil N., Cetin L., Kucuker S., Demirkilic U., Sener E., Tatar H. Closed Endarterectomy for Diffuse Right Coronary Artery Disease: Early Results with Angiographic Controls // *Journal of Cardiac Surgery*. 2002. No. 17 (4). P. 261–266.
21. Nishigawa K., Fukui T., Yamazaki M., Takanashi S. Ten-year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior Descending Artery // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017. No. 103. P. 710–716.
22. Zhu P., Ye X., Chen A., Liu J., Wang Z., Zhou M. Does the Site of Coronary Endarterectomy Have an Impact on the Clinical Outcomes and Graft Patency // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019. No. 29. P. 402–408.
23. Lawrie G., Morris G., Silvers A., Wagner W., Baron A., Beltangady S. The Influence of Residual Disease after Coronary Bypass on the 5-year Survival Rate of 1274 Men with Coronary Artery Disease // *Circulation*. 1982. No. 66. P. 717–723.
24. Ghatanatti R., Teli A. Coronary Endarterectomy: Recent Trends // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. No. 11 (8). P. PE01–PE04.
25. Юнусов В. М., Плечев В. В., Николаева И. Е., Олейник Б. А., Сагатдинов Т. Ш. Реконструктивная хирургия при критическом поражении коронарных артерий // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017. № 10 (5). С. 30–35.
26. Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Галаяудинов Д. М., Васильев В. П., Саличкин Д. В., Колегаев А. С., Емельянов А. В. Эндартерэктомия с удалением стентов при коронарном шунтировании у пациентов после чрезкожных коронарных вмешательств // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2016. № 45 (2). С. 26–32.
27. Marzban M., Karimi A., Ahmadi H., Davoodi S., Abbasi K., Movahedi N. Early Outcomes of Double-vessel Coronary Endarterectomy in Comparison with Single-Vessel Coronary Endarterectomy // *Texas Heart Institute Journal*. 2008. No. 35. P. 119–124.
28. LaPar D., Anvari F., Irvine J., Kern J., Swenson B., Kron I. The Impact of Coronary Artery Endarterectomy on Outcomes during Coronary Artery Bypass Grafting // *Journal of Cardiac Surgery*. 2011. No. 26 (3). P. 247–253.
29. Soylu E., Harling L., Ashrafi H., Casula R., Kokotsakis J., Athanasiou T. Adjunct Coronary Endarterectomy Increases Myocardial Infarction and Early Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting: a Meta-analysis // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014. No. 19 (3). P. 462–473.
30. Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П., Галаяудинов Д. М., Власова Э. Е. Современные тенденции в коронарной хирургии // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017. № 21 (35). С. 34–44.
31. // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1989. No. 48 (2). P. 235–241.
20. Erdil N., Cetin L., Kucuker S., Demirkilic U., Sener E., Tatar H. Closed Endarterectomy for Diffuse Right Coronary Artery Disease: Early Results with Angiographic Controls // *Journal of Cardiac Surgery*. 2002. No. 17 (4). P. 261–266.
21. Nishigawa K., Fukui T., Yamazaki M., Takanashi S. Ten-year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior Descending Artery // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017. No. 103. P. 710–716.
22. Zhu P., Ye X., Chen A., Liu J., Wang Z., Zhou M. Does the Site of Coronary Endarterectomy Have an Impact on the Clinical Outcomes and Graft Patency // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019. No. 29. P. 402–408.
23. Lawrie G., Morris G., Silvers A., Wagner W., Baron A., Beltangady S. The Influence of Residual Disease after Coronary Bypass on the 5-year Survival Rate of 1274 Men with Coronary Artery Disease // *Circulation*. 1982. No. 66. P. 717–723.
24. Ghatanatti R., Teli A. Coronary Endarterectomy: Recent Trends // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. No. 11 (8). P. PE01–PE04.
25. Yunusov V. M., Plechev V. V., Nikolaeva I. E., Oleynik B. A., Sagatdinov T. Sh. Reconstructive Surgery for Critical Coronary Disease // *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2017. No. 10 (5). P. 30–35. (In Russian).
26. Akchurin R. S., Shiryaev A. A., Galyautdinov D. M., Vasil'ev V. P., Salichkin D. V., Kolegaev A. S., Emel'yanov A. V. Endarterektomiya s udaleniem stentov pri koronarnom shuntirovani u pacientov posle chrezkozhny'x koronarny'x vmeshatel'stv // *Mezhdunarodny'j zhurnal intervencionnoj kardiologii* 2016. No. 45 (2). P. 26–32. (In Russian).
27. Marzban M., Karimi A., Ahmadi H., Davoodi S., Abbasi K., Movahedi N. Early Outcomes of Double-Vessel Coronary Endarterectomy in Comparison with Single-vessel Coronary Endarterectomy // *Texas Heart Institute Journal*. 2008. No. 35. P. 119–124.
28. LaPar D., Anvari F., Irvine J., Kern J., Swenson B., Kron I. The Impact of Coronary Artery Endarterectomy on Outcomes during Coronary Artery Bypass Grafting // *Journal of Cardiac Surgery*. 2011. No. 26 (3). P. 247–253.
29. Soylu E., Harling L., Ashrafi H., Casula R., Kokotsakis J., Athanasiou T. Adjunct Coronary Endarterectomy Increases Myocardial Infarction and Early Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting: a Meta-analysis // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014. No. 19 (3). P. 462–473.
30. Akchurin R. S., Shiryaev A. A., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Vlasova E. E. Modern Trends in Coronary Surgery // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017. No. 21 (35). P. 34–44. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вискер Ярослав Юрьевич** – аспирант кафедры кардиологии, Сургутский государственный университет; сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: yavisker@gmail.com

**Молчанов Андрей Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, Сургутский государственный университет; сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: amolchanov432@gmail.com

**Ковальчук Дмитрий Николаевич** – ассистент кафедры кардиологии, Сургутский государственный университет; сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: dk4@yandex.ru

**Урванцева Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой кардиологии, Сургутский государственный университет; главный врач, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: post@cardioc.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Yaroslav Yu. Visker** – Postgraduate, Department of Cardiology, Surgut State University; Cardiovascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

E-mail: yavisker@gmail.com

**Andrey N. Molchanov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Surgut State University; Cardiovascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

E-mail: amolchanov432@gmail.com

**Dmitry N. Kovalchuk** – Assistant Professor, Department of Cardiology, Surgut State University; Cardiovascular Surgeon, Head, Cardiac Surgery Department No. 2, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

E-mail: dk4@yandex.ru

**Irina A. Urvantseva** – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Department of Cardiology, Surgut State University; Chief Medical Officer, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

E-mail: post@cardioc.ru

# ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РЕДКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ

О. Л. Арямкина<sup>1</sup>, О. О. Рыбалка<sup>1</sup>, Л. Н. Савоненкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

**Цель** – проанализировать клинические проявления относительно редко встречаемой сегодня патологии кишечника и определить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость признаков ишемического и туберкулезного колитов. **Материал и методы.** Проведен комбинированный ретро- и проспективный одномоментный сплошной выборки анализ случаев ишемической абдоминальной болезни и абдоминального туберкулеза, диагностированных в 2016–2019 гг. в БУ «Сургутская окружная клиническая больница» и в 1999–2019 гг. в общей лечебной сети г. Ульяновска. Клинические диагнозы ишемического колита в 4 случаях и туберкулеза кишечника в 81 случае установлены по комплексу методов обследования (лучевая, микробиологическая, гистологическая диагностика, в том числе постмортально) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и стандартами диагностики. **Результаты.** Особенности современного течения ишемического колита и абдоминального туберкулеза является их рост и сочетание с иной коморбидной патологией, что затрудняет диагностический поиск.

**Ключевые слова:** абдоминальная ишемическая болезнь, ишемический колит, абдоминальный туберкулез, туберкулез кишечника, коморбидность.

**Шифр специальности:** 14.01.04 – Внутренние болезни.

**Автор для переписки:** Арямкина Ольга Леонидовна, e-mail: AOL56@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях клиницисты сталкиваются с проблемами полиморфизма течения заболеваний и коморбидности [1]. Достижения медицинской науки и практики позволяют на основе современных методов диагностики устанавливать окончательные диагнозы с применением как лабораторной, так и мор-

фологической составляющих. На рубеже XX–XXI веков изменился характер течения заболеваний, все чаще стали встречаться считающиеся до сих пор редкими заболевания. Коморбидность (полиморбидность, мультиморбидность) также способствует появлению дифференциально-диагностических сложностей [2–3].

## DIAGNOSTIC PROBLEMS OF RARE PATHOLOGY IN ABDOMINAL PAIN SYNDROME

O. L. Aryamkina<sup>1</sup>, O. O. Rybalka<sup>1</sup>, L. N. Savonenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

**The aim** of the study is to analyze the clinical manifestations of the relatively rare intestinal pathology and to determine the clinical and differential diagnostic significance of signs of ischemic and tuberculous colitis. **Material and methods.** A combined analysis (including retro- and prospective single-step methods and continuous sampling) of cases with abdominal angina and abdominal tuberculosis is made. The cases under study are diagnosed in the Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut (2016–2019) and the general network of curative institutions in Ulyanovsk (1999–2019). Clinical diagnoses of ischemic colitis in four cases and intestinal tuberculosis in 81 cases have been established by a set of examination methods (radiation, microbiological, histological diagnostics, including postmortal) following current clinical practice guidelines and diagnostic standards. **Results.** The course features of ischemic colitis and abdominal tuberculosis are their growth and combination with another comorbid pathology, which complicates the diagnostic search.

**Keywords:** abdominal angina, ischemic colitis, abdominal tuberculosis, gastrointestinal tuberculosis, comorbidity.

**Code:** 14.01.04 – Internal Diseases.

**Corresponding Author:** Olga L. Aryamkina, e-mail: AOL56@yandex.ru

Относительно редко встречающаяся до настоящего времени абдоминальная патология требует решения комплекса задач. В первую очередь речь идет о маршрутизации больного и дифференциально-диагностическом поиске и объемах. По объективным причинам часто проходит достаточно много времени до установления окончательного клинического диагноза с возможностью определения профиля и объемов оказания медицинской помощи, и нередко диагноз устанавливается постмортально. Это касается и ишемической абдоминальной болезни (ИАБ) – ишемического колита (ИК), и абдоминального туберкулеза (АТ) – туберкулеза кишечника (ТК), которые встречаются в клинической практике все чаще.

ИАБ протекает в острой и хронической формах, последняя из которых при жизни диагностируется крайне редко в связи с неспецифичностью симптомов и многообразием клинических проявлений, особенно на ранних стадиях заболевания [4–6]. Заболевание обусловлено недостаточным кровоснабжением кишки преимущественно атеросклеротического генеза. Распространенность ИАБ не уточнена, но на аутопсии патологию атеросклеротического генеза непарных висцеральных артерий обнаруживают довольно часто, особенно у лиц, скончавшихся от ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, метаболического синдрома. Сегодня это чрезвычайно важно в связи с тем, что ведущими причинами инвалидизации и смертности населения России являются заболевания сердечно-сосудистой системы и онкологические патологии [7]. Эпидемия ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома объясняет значимость проблем атеросклероза [8].

Абдоминальный туберкулез со второй половины XX века и до его окончания встречался все реже. Однако в последние десятилетия отмечен рост коморбидности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. В условиях эпидемии ВИЧ-инфекции на IVБ и IVВ стадиях туберкулез протекает генерализованно, то есть с пульмональными, экстрапульмональными локализациями и с вовлечением лимфатической системы [9–10]. Следует отметить, что АТ в сочетании со специфическим поражением легких официально не учитывается. Регистрируются лишь его формы, протекающие самостоятельно, без вовлечения легких: туберкулез кишечника, брюшины и туберкулезный мезаденит [11]. Можно предположить, что сведения об истинной распространенности АТ отсутствуют [12]. Вместе с тем туберкулез кишечника, брюшины и туберкулезный мезаденит регистрируются как самостоятельные формы [11]. Отсутствие типичных симптомов АТ, как и ИАБ, их схожесть с целым рядом заболеваний терапевтического и хирургического профилей, а также высокая коморбидность с неспецифической соматической патологией создают определенные сложности диагностики и лечения [13–15].

При обозначенных заболеваниях ведущим клиническим признаком является абдоминальная боль. И туберкулез кишечника, и ишемический колит нередко проявляются абдоминальгиями до клиники «острого живота», а неспецифичность симптомов приводит к ошибочному диагнозу [16–18].

В этой связи проанализированы случаи из клинической практики для выявления клинических признаков ИК и ТК, позволяющих заподозрить указанные заболевания и направить диагностический поиск на их верификацию.

**Цель** – проанализировать клинические проявления относительно редко встречаемой сегодня патологии кишечника и определить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость признаков ишемического и туберкулезного колита.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 4 клинических случая абдоминальной ишемической болезни (ИК), диагностированной за период 2017–2019 гг. у жителей г. Ульяновска и г. Сургу́та Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, а также 81 (38,2 %) клинический случай туберкулеза кишечника из 212 случаев абдоминального туберкулеза, диагностированных в медицинских организациях общей сети г. Ульяновска за период 1999–2019 гг. Дизайн исследования – случайная выборка ИАБ и сплошная выборка случаев ТК. Диагнозы ИК и ТК верифицированы по актуальным стандартным критериям диагностики с использованием современных методик. Критериями включения были верифицированные случаи ишемической абдоминальной болезни – туберкулеза кишечника и абдоминального туберкулеза – со специфическим поражением кишечника. Окончательные диагнозы ИК установлены по данным ультразвуковых и лучевых методов исследования (доплерография и компьютерная томография непарных сосудов брюшной полости – чревной ствол, верхней и нижней брыжеечных артерий ( $n = 3$ )) и постмортально ( $n = 1$ ). Туберкулез кишечника установлен на основании микробиологических, эндоскопических, гистологических критериев ( $n = 56$ ; 69,1 %), в том числе постмортально ( $n = 25$ ; 30,9 %). Рассчитаны индексы коморбидности по М. Чарлсону (ИКЧ). Во всех случаях соблюдены требования биомедицинской статистики, получено информированное согласие пациентов. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет» и этической комиссией Института медицины, экологии и физической культуры ФГ БО УВО «Ульяновский государственный университет». Фактический материал обработан пакетом Statistica 10,0. Обработку с последующим анализом данных выполняли на IBM-совместимых компьютерах. Проведены вариационная статистика с вычислением значений среднего арифметического значения ( $M - \text{Mean}$ ) и стандартной ошибки ( $m = \text{Std. Error}$ ), расчет 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ), расчет показателя отношения шансов (ОШ, или OR – odds ratio) по формуле  $OR = [A/B]/[C/D]$  или  $A \times D / B \times C$ , где значения соответствовали: А – число больных, имеющих данный признак; В – число больных, не имеющих данного признака; С – число здоровых индивидуумов (или больных группы сравнения) с данным признаком; D – число здоровых индивидуумов (больных группы сравнения), не имеющих данного признака. Различия 95 %-й и 99 %-й значимости различий являлись статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ .

Согласие на публикацию материалов статьи от организаций получено.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены клинические проявления ишемического колита у 4 больных – 1 женщины и 3 мужчин в возрасте 73–85 лет с наличием сопутствующих заболеваний: ИБС – постинфарктный кардиоклероз (ПИКС) ( $n = 3$ );



артериальная гипертония ( $n = 4$ ); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ( $n = 4$ ); атеросклероз периферических сосудов ( $n = 2$ ); поражение почек – хроническая болезнь почек (ХБП) ( $n = 4$ ); сахарный диабет 2-го типа ( $n = 3$ ); ожирение ( $n = 1$ ); онкологическое заболевание – рак прямой кишки ( $n = 1$ ). У всех 4 больных ИК протекал на фоне высокой коморбидности с ИКЧ, варьирующейся от 6 до 11 баллов. Данные параметры коморбидности крайне неблагоприятны для прогноза течения заболеваний и выживания пациентов [1]. Низкий процент ожирения объясним особенностями пациентов – наличием гериатрических синдромов, в первую очередь старческой астении, иволютивными процессами и онкологическим заболеванием, приведшим к паранеопластической кахексии, сочетающимся еще и с синдромом лизиса опухоли [6, 17].

Хотя клиника ИК неспецифична и характеризуется разнообразием проявлений, его ведущим субъективным признаком является абдоминальный болевой синдром, выраженность которого зависит от стадии, или функционального класса (ФК) заболевания [4–6]. Выраженность клинических проявлений ИК, в первую очередь боли, определяется локализацией поражения и степенью нарушений висцерального кровотока, а также вовлеченностью иных органов пищеварения в патологический процесс. Боль при I ФК характеризуется как поздняя постпрандиальная – она дозозависима и появляется лишь после нагрузки пищей. Данный признак мы определили в левом верхнем квадранте живота у больного 74 лет. При II ФК на фоне расстройства кровообращения абдоминальная боль была и в покое, усиливалась после нагрузки, сопровождалась еще и диспепсическими расстройствами и послаблением стула. У 3 из 4 больных была потеря массы тела и периодически примесь крови в кале (гематохезия) в небольшом количестве. Боль, локализованная в левом верхнем квадранте живота у больной 79 лет, в сочетании с послаблениями стула была изначально расценена как проявление хронического обструктивного панкреатита, так как у нее имелась еще и сопутствующая желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Диарея была не выражена, и больные лишь при наводящих вопросах указывали на гематохезию.

На III ФК ишемического колита боль нестерпима, заставила обратиться в экстренную хирургическую службу 2 из 4 пациентов. Один из них, мужчина 82 лет, длительно страдал коморбидной патологией: ИБС; постинфарктным кардиосклерозом (дважды в анамнезе); хронической ишемией сосудов нижних конечностей с синдромом Лериша, с рецидивирующими трофическими язвами голеней; артериальной гипертензией (АГ) 3-й стадии, III степени, риска 4; ХСН IIБ; дисциркуляторной энцефалопатией; ХБП 3а. На фоне вышеперечисленной патологии имели место рецидивирующие боли в животе без четкой локализации преимущественно в верхних отделах брюшной полости. Кроме интенсивного разлитого абдоминального болевого синдрома отмечалась дисхезия – чередовались задержки стула и его учащение. Заболевание расценено как острая кишечная непроходимость, которая якобы разрешилась консервативно, и на этом фоне было объяснимо облегчение болевого синдрома. Больной выписан на амбулаторный этап оказания медицинской помощи. Допплерография с оценкой кровотока в непарных артериях сосудов брюшной по-

лости не проведена. В течение 2 последующих суток нахождения дома боль рецидивировала, нарастала по интенсивности, мотивировала отказ от приема пищи. Предложенные хирургами спазмолитики и слабительные средства не давали эффекта. На 5-е сутки от манифестации абдоминальной боли вновь потребовалась экстренная хирургическая помощь и интраоперационно диагностирован тромбоз мезентеральных сосудов. В послеоперационном периоде абдоминальная боль сохранялась, но она была объяснима иными причинами. Этот больной погиб от острого нарушения мозгового кровообращения через 3,5 года после операции. Все три пациента на момент диагностики абдоминальной ишемической болезни имели потерю массы тела, рецидивирующие боли, гемодинамически значимый стеноз сосудов – окклюзию непарных артерий и брюшного отдела аорты более 50 %, верифицированную доплерографией ( $n = 3$ ) и компьютерной томографией ( $n = 2$ ), двое из трех человек на период 2019 года были живы.

Четвертым пациентом был больной, который длительно страдал АГ 3-й стадии, III степени, риска 4; гипертонической кардиомиопатией; ИБС; пароксизмальными нарушениями ритма сердца; ХСН IIБ; ХБП 4-й стадии и онкологическим заболеванием. В 2013 году (7 лет назад) он был прооперирован по поводу впервые диагностированного рака прямой кишки. Ему проведена резекция поврежденной кишки и наложена колостома. В дальнейшем у пациента сформировалась послеоперационная вентральная грыжа. На этом коморбидном фоне в 2019 году больной отметил резко возникшие боли в брюшной полости, разлитые боли в области стомы. Бригадой скорой помощи он был доставлен в urgentную хирургию, и его состояние расценено как проявление основной абдоминальной патологии, острая хирургическая патология была исключена, и больному рекомендовано амбулаторное лечение. Изменений характера стула не регистрировали. На амбулаторном этапе боли не проходили и нарастали. К абдоминальному болевому синдрому присоединились одышка, резкая слабость, но длительное течение ХСН не вызывало тревоги. Вечером в тяжелом состоянии он был доставлен в приемное отделение и госпитализирован в реанимационное отделение практически в бессознательном состоянии. В реанимационном отделении состояние крайне тяжелое: адинамия, состояние глубокого угнетения сознания, гипотония (АД 95/60 мм Hg), фибрилляция предсердий с числом сокращений желудочков до 140 уд/мин, ишемические изменения на ЭКГ на фоне рубцовых изменений переднеперегородочной области, субфебрилитет, рентгенологические признаки толстокишечной непроходимости. В крови – лейкоцитоз  $9,7 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг влево – п/я нейтрофилов 36 %, юных 2 %, токсическая зернистость положительная, гиперфибриногенемия (7,89 г/л), повышение белка острой фазы (СРБ) до 286 мг/л, а также нормохромная анемия, гипоальбуминемия (29,7 г/л), нарушение азотистого обмена (мочевина 45,3 ммоль/л и креатинин 269 ммоль/л). Через 2,5 часа наступила смерть. Выставлен посмертный диагноз: Рак прямой кишки, экстирпация прямой кишки, выведение колостомы. Острая кишечная непроходимость. Заболевание расценено как первопричина гибели больного. На аутопсии диагностирована атеросклеротическая гангрена подвздошной кишки. Стенозирующий атеро-

склероз брыжеечных артерий (3-я степень, IV стадия, стеноз до 75 %), осложнившийся парезом кишечника, тотальным серозно-фибринозным перитонитом, асцитом, метаболическим ацидозом и тяжелой дистрофией внутренних органов, отеком легких и головного мозга. Все это резвилось на фоне вышеобозначенной коморбидной патологии. В данной клинической ситуации акценты при ведении больного на всех этапах медицинской помощи делались на опухолевый процесс с локализацией в прямой кишке, чем и объясняли абдоминальную боль, развившуюся «острую кишечную непроходимость», признаки воспаления, анемию и потерю массы тела до кахексии. Вместе с тем непосредственной причиной смерти явился атеросклероз сосудов органов брюшной полости, III ФК ИАБ, но заболевание выявлено постмортально. Ишемическая абдоминальная болезнь на данной стадии характеризуется выраженными циркуляторными расстройствами, проявляющимися перманентной абдоминальной болью различной степени выраженности, выявляемой в покое, сочетающимися с выраженным похуданием и дистрофическими изменениями внутренних органов.

Данные случайные клинические наблюдения свидетельствуют о ведущем значении болевого синдрома в клинике ИАБ – ишемического колита, который может протекать на разных его стадиях и в разных формах – гангренозной и негангренозной [19]. Кроме того, ИК может протекать в левосторонней и правосторонней формах. В первом случае в манифестации может быть еще и сочетание абдоминальгии с гематоксией, во втором – с признаками почечной недостаточности [5].

Другой редко встречающейся патологией, сопровождающейся абдоминальным болевым синдромом, является ТК. На его долю в структуре АТ приходится до 43 % случаев [12]. Для ТК нетипично наличие илеотифлита, составляющего сегодня не более 7 % в его структуре (в XIX – начале XX вв. превалировал в структуре специфических поражений кишки).

Туберкулез кишечника диагностирован в 81 случае АТ в общей лечебной сети г. Ульяновска. Данная патология была выявлена за период 1999–2013 гг. у 60 (74,1 %) пациентов без ВИЧ-инфицирования (3/4 случаев) и за период 2013–2019 гг. – у 21 (25,9 %) пациента на фоне ВИЧ/СПИД (1/4 случаев) со следующими исходами: выздоровление (54,2 %) и смерть (45,8 %). Окончательный диагноз АТ и ТК установлен по гистологическим параметрам – обнаружением специфических гранул (операционный материал, постмортально). В ряде случаев ( $n = 7$ ; 8,64 %) абдоминального туберкулеза ТК верифицирован еще и микробиологическим методом – обнаружением микобактерий туберкулеза (МБТ) в кале в единичных случаях.

Клиника ТК определяется и уровнем поражения отделов органа – специфический энтерит, колит или тотальные поражения формируются почти у половины больных (41,7 %). Клинические проявления ТК разнообразны и абдоминальная боль сочетается при нем с признаками туберкулезной интоксикации – нарушениями аппетита, интермитирующим стулом, в ряде случаев с гематоксией. По нарастанию клинических симптомов, в первую очередь абдоминальгий, выделены следующие варианты течения АТ: острое – от 1 до 11 недель (28,9 %); подострое – от 3 до 6 месяцев (52,1 %); хроническое – более полугодом (14,8 %).

Для клинической картины АТ типичны интоксикация, лихорадка, выявляемые маркеры воспаления, потеря массы тела, у части больных – изменение иммунологической реактивности в виде изменений чувствительности к туберкулину в пробе Манту с 2 ТЕ с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В каждом пятом случае ТК (22,5 %) имеет место гиперергическая реакция, а почти у трети больных (28,2 %) – отрицательная анергия. При АТ и ТК регистрируется гематологический синдром – анемия, лимфоцитопения, в некоторых случаях – лейкоцитоз и нейтрофилез, коррелирующие с распространенностью туберкулезного поражения кишечника, определяющего тяжесть заболевания и свидетельствующего о присоединении неспецифического воспалительного процесса.

Так же, как при ИК, абдоминальная боль при ТК определяется локализацией специфического процесса, патоморфологическими изменениями в кишке. При ТК развиваются альтеративный, продуктивный (пролиферативный) и смешанный альтеративно-пролиферативный типы воспалительных тканевых реакций. Классификационно ТК относится к гастроинтестинальному туберкулезу в структуре АТ, который протекает в виде инфильтративной, язвенной и инфильтративно-язвенной клинимоρφологических форм [12]. При ТК в специфический процесс вовлекаются с одинаковой частотой тонкий (56,7 %) и толстый (53,3 %) отделы кишечника.

Туберкулезный энтерит характеризуется абдоминальгиями от 1,5 до 3,8 месяцев, наиболее длительно боль протекает при язвенном и инфильтративно-язвенном его вариантах, а при туберкулезном колите боль отмечалась пациентами до полугодом.

Абдоминальгии при ТК постепенно нарастают, становятся постоянными и локализуются в месте поражения, но чаще умбиликально и в правой подвздошной областях. Боль при ТК объяснима еще и его сочетанием со специфическими поражениями абдоминальных серозных оболочек и абдоминального лимфатического аппарата.

При туберкулезном энтерите абдоминальгии чаще всего локализуются в мезогастрии, реже – параумбиликально, с распространением в правый нижний квадрант живота. Они характеризуются как схваткообразные или постоянные в виде ноющих болей и носят постпрандиальный характер – возникают или усиливаются после приема пищи. Туберкулезный колит протекает с длительным интенсивным болевым синдромом, сочетающимся еще и с тенезмами и ложными позывами на дефекацию при поражениях дистальных отделов толстой кишки.

Абдоминальная боль при туберкулезном энтерите сопровождается диареей, мальабсорбцией и мальдигестией, что имитирует болезнь Крона, а туберкулезный колит нередко сочетается еще и с гематоксией (язвенно-геморрагическим синдромом), что напоминает клинику язвенного колита.

Вышесказанное свидетельствует об отсутствии специфических клинических признаков ТК. Диагностика АТ сегодня затруднена, а ТК нередко, в связи с наличием абдоминальгий в сочетании с ложными позывами на дефекацию (тенезмами), протекает под «масками» воспалительных заболеваний кишечника – язвенного колита, болезни Крона, недифференцированного колита, острых и хронических инфекционных заболеваний или в виде «терапевтических» и «инфекционных» его масок.

Сочетание абдоминальгий с наклонностью к задержке стула и сужению просвета отделов кишечника, определяемому лучевыми методами диагностики, нередко требует исключения рака кишки или проявляется «онкологическими» масками ТК. Туберкулезный колит протекает чаще всего в язвенной форме, туберкулезный энтерит – в инфильтративной. Абдоминальгии при инфильтративной форме туберкулезного энтерита менее длительны, при язвенном и инфильтративно-язвенном вариантах – более продолжительны и более выражены, чаще приступообразного характера.

Физикальные данные также малоспецифичны. При туберкулезном энтерите могут пальпироваться в брюшной полости участки спазмированных отделов

кишечника, чаще при поражениях терминального отдела подвздошной кишки. При туберкулезном колите пальпируются «опухолевидные образования», чаще всего в районе слепой кишки.

Абдоминальгии при АТ определяются не только специфическим поражением кишечника, но и специфическими процессами в абдоминальном лимфатическом аппарате и абдоминальных серозных оболочках – брюшине, сальнике (рис.).

Однако в настоящей работе рассматривался лишь туберкулез кишечника как причина абдоминального болевого синдрома. Он нередко сочетается с туберкулезом иных абдоминальных локализаций и с туберкулезом легких.

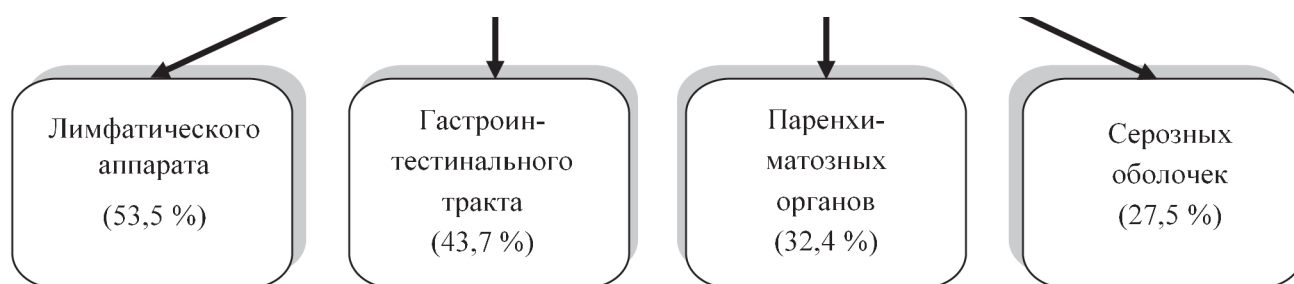


Рисунок. Частота и структура абдоминального туберкулеза

Была проведена оценка предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов абдоминального туберкулеза и ТК, в частности по расчету показателя «отношение шансов» (OR).

Предикторами благоприятного течения АТ выступили подострый его вариант ( $OR\ 4,84 \pm 0,37$ ) и продуктивный тип воспаления ( $OR\ 3,77 \pm 0,45$ ), а неблагоприятного течения – анергия в пробе Манту с 2 ТЕ ( $OR\ 9,65 \pm 0,49$ ), альтеративное воспаление ( $OR\ 6,9 \pm 0,38$ ), множественность поражений органов брюшной полости с осложнениями ( $OR\ 6,24 \pm 0,40$ ), предшествующая глюкокортикоидная терапия ( $OR\ 8,05 \pm 0,66$ ) и злоупотребление алкоголем ( $OR\ 2,81 \pm 0,37$ ), абдоминальные признаки – выраженная абдоминальгия ( $OR\ 4,32 \pm 0,38$ ), диарея ( $OR\ 2,0 \pm 0,35$ ), гематехезия ( $OR\ 6,17 \pm 0,67$ ) и выделение МБТ с калом ( $OR\ 2,41 \pm 1,23$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемический и туберкулезный колит сегодня перестают быть редкой патологией. Оба заболевания проявляются изначально абдоминальным болевым синдромом, требующим исключения в первую очередь острой хирургической патологии, а также иных заболеваний – онкологического, гастроэнтерологического, инфекционного профилей. И ишемический колит, и туберкулез кишечника не имеют патогномичных для них клинических симптомов [5–6, 9]. Оба заболевания требуют проведения сложного дифференциально-диагностического алгоритма и золотыми стандартами их диагностики в большинстве случаев

являются морфологические признаки – макро- и микроскопические. И ишемический колит, и туберкулез кишечника характеризуются потерей массы тела, гематехезией и требуют исключения в первую очередь рака кишечника.

При ишемическом колите потеря массы тела объяснима отказом больных от приема пищи на стадии, соответствующей ФК II ИАБ, опорными пунктами которой являются абдоминальгии, сочетающиеся с систолическим шумом над сосудами надчревной области и с похуданием в связи с дозозависимой постпрандиальной болью [5–6].

При туберкулезе кишечника похудание развивается в рамках туберкулезной интоксикации, а при вовлечении тонкого отдела кишки сопровождается еще и мальабсорбцией и мальдигестией, при этом также имеется эквивалент постпрандиального синдрома [9–14].

Для установления окончательного диагноза «ишемический колит» необходимо сонографическое исследование непарных сосудов (чревного ствола, брыжеечных артерий) с поиском гемодинамически значимого их стеноза (более 50 %), а для постановки диагноза «туберкулез кишечника» – микробиологическое исследование кала (наличие МБТ), эндоскопические исследования (просовидные высыпания, эрозии, язвы слизистой оболочки кишки) и обнаружение специфической гранулемы с казеозным некрозом и гигантскими клетками Пирогова – Лахганса [10–12].

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Верткин А. Л. Коморбидный пациент: руководство для практикующих врачей. М. : Эксмо, 2015. 64 с.
2. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. № 18 (1). С. 5–66.
3. Хасанов А. Х., Давлетшин Р. А., Асфандияров Ф. З., Колчина Э. М., Мехдиев Д. И., Амирова А. М. Клинико-инструментальные показатели коморбидной сосудистой отягощенности у больных мультифокальным атеросклерозом // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1. С. 44–50.
4. Дорофеева А. Э., Руденко Н. Н., Томаш О. В., Иваненко А. А., Эллин А. Ф. Абдоминальные боли при органической патологии кишечника // Новости медицины и фармации. 2013. № 6 (478). С. 5–14.
5. Корочанская Н. В., Дурлештер В. М. Ишемический колит: современные подходы к диагностике и лечению. М. : Прима Принт, 2016. С. 12–15.
6. Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г., Топорков А. С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. 2010. № 9. С. 544.
7. Демидова Т. Ю., Грицкевич Е. Н. Ожирение и коморбидные состояния. Современные принципы управления и ожидаемые перспективы. М. : Изд-во РНИМУ им Н. И. Пирогова, 2018. 28 с.
8. Дедов И. И., Шестакова А. Ю., Майорова А. Ю. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. М. : УП ПРИНТ, 2019. 219 с.
9. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколина И. А., Решетников М. Н., Титюхина М. В., Батулин О. В. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 11. С. 19–25.
10. Балацук Е. В., Поддубный В. Б., Анисимова С. В. Патоморфологическая характеристика туберкулеза органов брюшной полости по данным патологоанатомических исследований в Ульяновской области // Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества : материалы 53-й межрегион. науч.-практич. мед. конф. 17–18 мая 2018 г. Ульяновск. 2018. С. 399–400.
11. Перельман М. И. Фтизиатрия: национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.
12. Арямкина О. Л., Савоненкова Л. Н. Абдоминальный туберкулез. 2-е изд., доп. и перераб. LAP Lambert Academic Publishing. 2017. 128 p.
13. Плоткин Д. В., Решетников М. Н., Соколина И. А., Зюзя Ю. Р., Степанов Е. А., Беленцева О. В., Гафаров У. О., Синицын М. В. Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации // Consilium Medicum. 2019. № 8. С. 108–115.
14. Плоткин Д. В., Решетников М. Н., Гафаров У. О., Беленцева О. В., Степанов Е. А., Синицын М. В. Абдоминальный туберкулез: возвращение в хирургию // Вестник Авиценны. 2019. Т. 21, № 1. С. 101–109.
15. Donoghue H. D., Holton J. Intestinal Tuberculosis // Current Opinion in Infectious Diseases. 2009. No. 22. P. 490–496. DOI 10.1097/QCO.0b013e3283306712.
16. Зырянова Т. В., Поддубная Л. В., Фёдорова М. В., Липский К. А. Туберкулез органов брюшной полости у больных туберкулезом легких // Медицина и образование в Сибири. 2009. № 2. С. 10–14.
17. Debi U., Ravisankar V., Prasad K. K., Sinha S. K., Sharma A. K. Abdominal Tuberculosis of the Gastrointestinal Tract: Vertkin A. L. Komorbidnyi patsient. Rukovodstvo dlia praktikiuvshchikh vrachei. Moscow: Eksmo, 2015. 64 p. (In Russian).
18. Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Barbarash O. L. et al. Comorbidities in Clinical Practice. Algorithms for Diagnostics and Treatment // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019. No.18 (1). P. 5–66. (In Russian).
19. Khasanov A. K., Davletshin R. A., Asfandiyarov F. Z., Kolchina E. M., Mekhdiev D. I., Amirova A. M. Clinical and Instrumental Indicators of Vascular Comorbidity in Patients with Multifocal Atherosclerosis // Vestnik SurGU. Medicina. 2019. No. 1. P. 44–50. (In Russian).
20. Dorofeeva A. E., Rudenko N. N., Tomash O. V., Ivanenko A. A., Ellin A. F. Абдоминальные боли при органической патологии кишечника // novosti meditsiny i farmatsii. 2013. No. 6 (478). P. 5–14. (In Russian).
21. Korochanskaia N. V., Durlshter V. M. Ishemicheskii kolit: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia vrachei. Moscow : Prima Print, 2016. P. 12–15. (In Russian).
22. Zvenigorodskaja L. A., Samsonova N. G., Toporkov A. S. Khronicheskaja ishemicheskaja bolezni organov pishchevarenia: algoritm diagnostiki i lechenia // Russkii meditsinskii zhurnal. 2010. No. 9. P. 544. (In Russian).
23. Demidova T. Yu., Gritskovich E. N. Ozhirenie i komorbidnye sostoiانيا. Sovremennye printsipy upravlenia i ozhidaemye perspektivy. Izd-vo RNIMU im N. I. Pirogova. Moscow, 2018. P. 3–6. (In Russian).
24. Dedov I. I., Shestakova A. Yu., Maiorova A. Yu. Algoritm spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym sakharным diabedom. Moscow, 2019. P. 3–5. (In Russian).
25. Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., Sokolina I. A., Reshetnikov M. N., Tityukhina M. V., Baturin O. V. Extrapulmonary Tuberculosis In HIV Patients // Tuberculosis and Lung Diseases. 2017. Vol. 95, No. 11. P. 19–25. (In Russian).
26. Balatsiuk E. V., Poddubnyi V. B., Anisimova S. V. Patomorfologicheskaja kharakteristika tuberkuleza organov briushnoi polosti po dannym patologoanatomicheskikh issledovaniy v Ulianovskoi oblasti // Rol sovremennogo zravookhraneniia v reshenii prioritnykh zadach razvitiia obshchestva. Proceedings of the 53 Interregional Scientific Medical Conference. May 17–18, 2018. Ulyanovsk, 2018, P. 399–400. (In Russian).
27. Perelman M. I. Ftiziatriia: natsionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 512 p. (In Russian).
28. Aryamkina O. L., Savonenkova L. F. Abdominal tuberculosis. LAP Lambert Academic Publishing. 2017. 128 p. (In Russian).
29. Plotkin D. V., Reshetnikov M. N., Sokolina I. A. et al. Tuberculous peritonitis. Identification difficulties // Consilium Medicum. 2019. No. 8. P. 108–115. (In Russian).
30. Plotkin D. V., Reshetnikov M. N., Gafarov U. O., Belentseva O. V., Stepanov E. A., Sinitsyn M. V. Abdominal'nyy tuberkulyoz: vozvrashchenie v khirurgiyu [Abdominal tuberculosis: return to surgery] // Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]. 2019. Vol. 21, No. 1. P. 101–109. (In Russian).
31. Donoghue H. D., Holton J. Intestinal Tuberculosis // Current Opinion in Infectious Diseases. 2009. No. 22. P. 490–496. DOI 10.1097/QCO.0b013e3283306712.
32. Zyrianova T. V., Poddubnaia L. V., Fedorova M. V., Lipskii K. A. Tuberkulez organov briushnoi polosti u bolnykh tuberkulezom legkikh // Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2009. No. 2. P. 10–14. (In Russian).
33. Debi U., Ravisankar V., Prasad K. K., Sinha S. K., Sharma A. K. Abdominal Tuberculosis of the Gastrointestinal Tract:



- Revisited // World J Gastroenterol. 2014. No. 20 (40). P. 14831–14840. DOI 10.3748/wjg.v20.i40.14831.
18. Ткачева О. Н. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста : метод. рекомендации. М. : Прометей, 2019. С. 8–14.
19. Brandt L., Fuerstadt P., Longstreth P., Boley S. ACG Clinical Guideline: Epidemiology, Risk Factors, Patterns of Presentation, Diagnosis, and Management of Colon Ischemia // Am J Gastroenterol 2015. No. 110. P. 18–44.
- Revisited // World J Gastroenterol. 2014. No. 20 (40). P. 14831–14840. DOI 10.3748/wjg.v20.i40.14831.
18. Tkacheva O. N. Obshchie printsipy farmakoterapii u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Guidelines. Moscow : Prometei, 2019. P. 8–14. (In Russian).
19. Brandt L., Fuerstadt P., Longstreth P., Boley S. ACG Clinical Guideline: Epidemiology, Risk Factors, Patterns of Presentation, Diagnosis, and Management of Colon Ischemia // Am J Gastroenterol 2015. No. 110. P. 18–44.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Арямкина Ольга Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: AOL56@yandex.ru

**Рыбалка Оксана Олеговна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: oksana-r-2011@mail.ru

**Савоненкова Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

E-mail: ya.savonenkova@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Olga L. Aryamkina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: AOL56@yandex.ru

**Oksana O. Rybalka** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: oksana-r-2011@mail.ru

**Lyudmila N. Savonenkova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Faculty Therapy Department, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

E-mail: ya.savonenkova@yandex.ru

# МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ, СОЧЕТАННОГО С АПИКАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ

А. Я. Ильканич<sup>1,2</sup>, А. С. Матвеева<sup>2</sup>, И. А. Вишнякова<sup>2</sup>, Ю. С. Лобанова<sup>2</sup>, Ж. Н. Лопатская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

**Цель** – оценить эффективность разработанного метода хирургического лечения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом. **Материал и методы.** Проведен анализ хирургической коррекции тазового пролапса у 321 пациентки, прошедшей через отделения Сургутской окружной клинической больницы начиная с 2013 года (начало внедрения данных операций). В проспективное исследование вошли 40 пациенток с сочетанием апикального пролапса и ректоцеле с разделением на группы в зависимости от методики хирургической коррекции. Первая (основная) группа была представлена 11 пациентками, в лечении которых использована новая разработанная методика хирургической коррекции патологии в один этап. Во вторую группу (сравнения) включено 29 пациенток с сочетанием апикального пролапса и ректоцеле, оперированных без использования данной методики. При статистической обработке материала для количественных параметров использовался комплекс описательной статистики: для значений квартилей – методы непараметрической статистики Ме (Q1–Q3); для сравнения средних величин в несвязанных выборках – метод Манна – Уитни; для средних величин в динамике в одной выборке – метод Вилкоксона; для исследования статистической значимости различий в двух совокупностях – метод углового преобразования Фишера. **Результаты.** Применение разработанного метода хирургической коррекции апикального пролапса, сочетанного с ректоцеле, в один этап обеспечивает удовлетворенность хирургическим вмешательством. В отдаленном периоде у 10 (90,9 %) оперированных пациенток достигнут отличный анатомический и у 9 (81,8 %) – хороший функциональный результат.

**Ключевые слова:** ректоцеле, апикальный пролапс, пролапс тазовых органов, степлерная трансанальная резекция прямой кишки, интравагинальный слинг.

**Шифр специальности:** 14.01.17 – Хирургия.

**Автор для переписки:** Ильканич Андрей Яношевич, e-mail: IlkanichAY@surgutokb.ru

## METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF RECTOCELE COMBINED WITH APICAL PROLAPSE

A. Ya. Ilkanich<sup>1,2</sup>, A. S. Matveeva<sup>2</sup>, I. A. Vishnyakova<sup>2</sup>, Yu. S. Lobanova<sup>2</sup>, Zh. N. Lopatskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

**The aim** of the study is to evaluate the effectiveness of the developed treatment method for rectocele combined with apical prolapse. **Material and methods.** The analysis of surgical corrections of pelvic prolapse in 321 patients who went into the Surgut Regional Clinical Hospital since 2013 (the beginning of the implementation of the operations) is performed. A prospective study included 40 patients with a combination of apical prolapse and rectocele divided into groups depending on the method of surgical correction. Eleven patients who received treatment with a new method of one-stage surgical correction represent the first (main) group. The second group (comparison) includes 29 patients with a combination of apical prolapse and rectocele operated without using the new technique. In the statistical processing of the data for quantitative variables, a complex of descriptive statistics is used: 1) quartile values – methods of nonparametric statistics Me (Q1–Q3); 2) comparison of average values in unrelated samples – the Mann–Whitney U test; 3) average values in dynamics in one sample – the Wilcoxon signed-rank test; 4) statistical significance of differences in two different samples – the Fisher transformation. **Results.** The application of a one-stage surgical correction ensures satisfaction with the surgical intervention. Excellent anatomical results are achieved in the long-term period for ten patients (90.9%) and nine patients (81.8%) had a good functional result.

**Keywords:** rectocele, apical prolapse, pelvic prolapse, stapled transanal rectal resection, intravaginal sling.

**Code:** 14.01.17 – Surgery.

**Corresponding Author:** Andrei Ya. Ilkanich, e-mail: IlkanichAY@surgutokb.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Тазовый пролапс – одно из наиболее распространенных заболеваний женщин старше 50 лет, частота которого может достигать в популяции 50 % [1]. Этиологическими факторами тазового пролапса являются повышение внутрибрюшного давления и несостоятельность тазового дна вследствие нарушения продукции половых гормонов; недостаточность соединительной ткани и, как следствие, формирование дефекта соединительнотканых структур; травматическое повреждение тазового дна, например, при родах; хронические заболевания, которые могут сопровождаться нарушением обмена веществ и трофики тканей, внезапным повышением внутрибрюшного давления. В структуре гинекологической заболеваемости на долю пролапса органов малого таза приходится 28 % случаев. При этом доля оперативных вмешательств, направленных на коррекцию тазового пролапса, достигает 15 % в структуре «больших» гинекологических операций [2]. Достоверная распространенность заболевания остается неизвестной, однако, согласно некоторым литературным данным, не менее 41 % женщин в возрасте 50–79 лет имеют пролапс органов малого таза [3].

С заболеванием связано не только снижение качества жизни, но и приобретение таких патологических синдромов, как диспареуния, доля которой может приближаться к 46 %, дизурия – до 34 %, синдром обструктивной дефекации и другие симптомы, связанные с нарушением функции прямой кишки, – от 4 до 34 % [4–6].

В настоящее время консервативная терапия проводится лишь на начальных стадиях заболевания или при противопоказаниях к проведению операции. Одним из направлений хирургического лечения тазового пролапса стали технологии, предполагающие применение сетчатых имплантов, их многочисленные модификации отражены в периодической печати. Большая часть из них предполагает стандартизованную хирургическую технику и при сочетанных вариантах пролапса позволяет достичь ограниченной эффективности, что требует повторного хирургического вмешательства. Поиск новых методов хирургической коррекции при сочетанных вариантах тазового пролапса является актуальной задачей научных исследований.

**Цель** – оценить эффективность разработанного хирургического метода лечения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Хирургические технологии с использованием сетчатых имплантов для больных с тазовым пролапсом применяются в клинике Сургутской окружной больницы с 2013 года. За этот период различные варианты интравагинального слинга были выполнены 321 пациентке, в том числе 48 больным с изолированным апикальным пролапсом – с установкой сетчатого эндопротеза-ленты, 13 больным с изолированным ректоцеле – со степлерной трансанальной резекцией прямой кишки.

Проведено выборочное проспективное сравнительное когортное исследование.

Из 321 пациентки, оперированной по поводу пролапса тазовых органов, в исследование вошли 40 в зависимости от модификации и уровня хирургической коррекции. Все пациентки были разделены на две группы.

Первая (основная) группа была представлена 11 пациентками, в лечении которых использована новая разработанная методика хирургической коррекции про-

лапса. Во вторую группу (сравнения) включены 29 пациенток с сочетанием апикального пролапса и ректоцеле.

Пациенткам группы сравнения, согласно методическим рекомендациям по реконструкции тазового дна с применением синтетических материалов Северо-Западного центра пельвиоперинеологии, была выполнена билатеральная установка сетчатого эндопротеза-ленты в заднем компартменте с фиксацией импланта к задней губе шейки матки и наложением «модифицированного» шва по Холстеду. Анализ отдаленных результатов лечения в течение 36–48 недель показал хороший результат у 11 (37,9 %) из 29 пациенток, недостаточный анатомический результат – у 16 (55,2 %) пациенток и функциональный – у 2 (6,9 %). При проведении хирургической реабилитации вторым этапом 5 (17,2 %) пациенткам потребовалась коррекция ректоцеле, 7 (24,1 %) – апикального пролапса (в переднем компартменте), 6 (20,6 %) пациенткам в настоящее время проводятся динамическое наблюдение и консервативная терапия.

С учетом вышеперечисленных проблем для выполнения хирургической коррекции тазового пролапса с сочетанием апикального пролапса и ректоцеле в один этап был разработан метод, включающий в себя одновременно билатеральную крестцово-остистую фиксацию интравагинальным доступом с применением современного монофиламентного синтетического эндопротеза-ленты (апикального слинга) и степлерную трансанальную резекцию прямой кишки. Данная методика применена у 11 (37,9 %) пациенток первой (основной) группы с ректоцеле, сочетанным с апикальным пролапсом (рис. 1). В настоящем исследовании приводится описание методики и ближайшего результата лечения.

На рисунке 1 представлена схема апикального пролапса в сочетании с ректоцеле. Ведущей при таком виде пролапса является точка С в сочетании со смещением заднего компартмента (точки А и В).

В программу предоперационного обследования, осуществляемого амбулаторно, были включены общеклинические методы, анкетирование, влагалищный осмотр с определением положения ведущих точек по POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification). Стадия генитального пролапса оценивалась в соответствии со стандартизованной классификацией пролапса гениталий POP-Q. Выполнялось пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и дефекография.

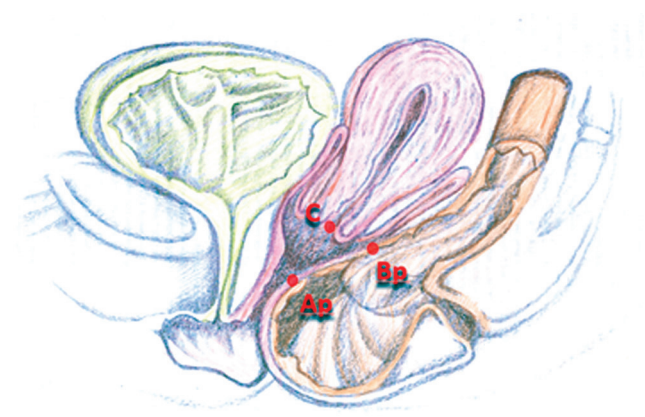


Рис. 1. Ректоцеле с апикальным пролапсом. Ведущие точки пролапса – С, Ап, Вр

Перед проведением хирургического лечения от всех пациенток получено информированное добровольное согласие на оперативное лечение. В исследо-

вание включены пациентки со II–III степенью ректоцеле и II–III степенью апикального пролапса. Критериями исключения были больные с опущением передней стенки влагалища, энтероцеле, инвагинацией прямой кишки, пролапсом слизистой анального канала и опущением промежности. Степень выраженности симптомов, клинических проявлений заболевания, связанных с нарушением дефекации, оценена при использовании универсального международного вопросника PFDI-20 (Pelvic Floor Disorders Distress Inventory). При проведении дефекографии степень пролапса передней стенки прямой кишки через влагалище определяли по расстоянию между продленной продольной осью анального канала и наиболее выступающей точкой выпячивания (рис. 2).

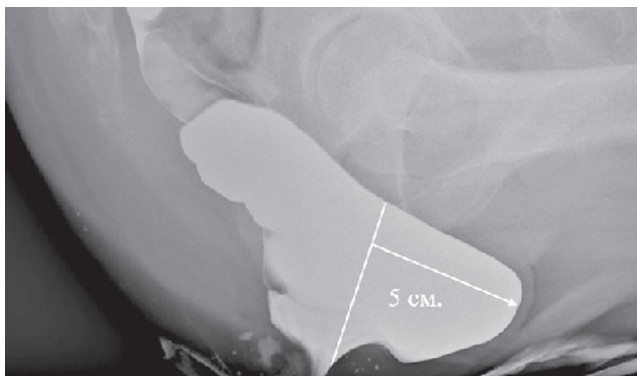


Рис. 2. Дефекография пациентки О., 51 год  
(собственные исследования)

Подготовка кишечника к операции осуществлялась препаратом «Макрогол 4000» вечером накануне операции. Всем пациенткам проводилась антибиотикопрофилактика согласно протоколу, утвержденному в клинике. Операция выполнялась под спинальной анестезией в по-

ложении для литотомии. После введения в наркоз перед началом операции устанавливался мочевого катетер.

Методика операции заключается в эндоректальной циркулярной проктопластике по методике Лонго и одномоментной установке переднего интравагинального slingа. Первым этапом осуществляется степлерная трансанальная резекция прямой кишки при помощи аппарата для циркулярной резекции и восстановления целостности слизистой прямой кишки циркулярным сшивающим аппаратом. После ручной девульсии в анальный канал вводился прозрачный дилататор, позволяющий четко дифференцировать зубчатую линию. Во втулку дилатора проводился окончательный аноскоп. На слизисто-подслизистый слой прямой кишки, выше зубчатой линии, накладывался непрерывный кисетный шов по всей окружности со смещением в проксимальном направлении прямой кишки по передней полуокружности (рис. 3а). После этого в анальный канал вводился циркулярный сшивающий аппарат. Головка аппарата продвигалась выше кисетного шва, затем вокруг стержня головки производилось тугое стягивание и завязывание кисетного шва. Концы нитей завязанного кисетного шва протягивались через специальное отверстие на стержне головки и фиксировались узловыми швами на стержне. Затем производилось сближение головки и режущей части аппарата до специальной отметки, расположенной на его корпусе, таким образом, чтобы в нож не попал внутренний сфинктер, контролируя на этом этапе заднюю стенку влагалища. После завершения сближения аппарат оставался в закрытом состоянии в течение двух минут. Перед прошиванием слизистой оболочки корпус аппарата располагался строго параллельно анальному каналу (рис. 3б). После этого производилась одновременная резекция циркулярного участка слизисто-подслизистого слоя прямой кишки и прошивание слизистой двухрядным механическим швом (рис. 3в).

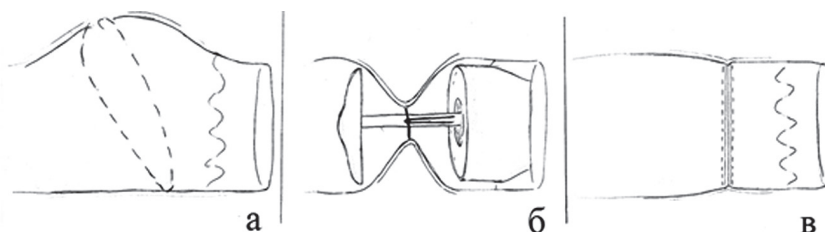


Рис. 3. Этапы трансанальной слизисто-подслизистой резекции прямой кишки

Это обеспечивает одновременное иссечение избытка слизистой и сшивание истонченных мышечно-соединительных структур ректовагинальной перегородки (рис. 4).

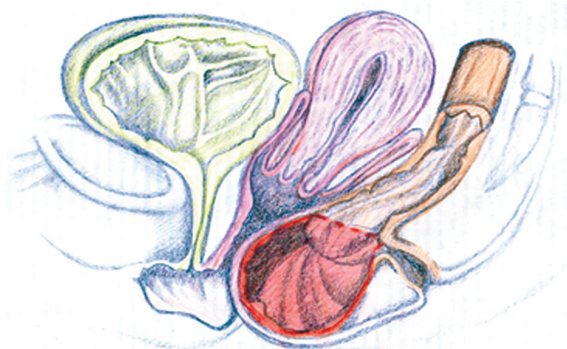


Рис. 4. Схема удаляемого участка слизисто-подслизистого слоя прямой кишки

После этого аппарат извлекался. В анальный канал устанавливалась гемостатическая губка, удалялся прозрачный дилататор.

Вторым этапом проводилась установка сетчатого импланта. Эндопротез устанавливался через доступ в переднем компартменте. Установка сетчатого импланта выполнялась строго субфасциально, в бессосудистом пространстве, для профилактики нарушения кровоснабжения и иннервации слизистой влагалища. Доступ осуществлялся после глубокой гидропераровки и последующей тупой диссекции в направлении сакро-спинальных связок. После идентификации связок на коже перианальной области производились разрезы, расположенные на 3 см латеральнее и 3 см краниальнее ануса. Через кожные раны во влагалище проводились ножки сетчатого импланта снаружи внутрь через крестцово-остистые связки. Фиксация эндопротеза к шейке матки осуществлялась тремя узловыми швами нерассасывающимся шовным материалом. Для восста-



новления эндопельвикальной фасции на ее внутреннюю поверхность накладывался непрерывный «модифицированный» корсетный шов рассасывающейся нитью. Для восстановления целостности раны влагалища накладывался непрерывный шов рассасывающейся нитью. Производилось подтягивание эндопротеза за его дистальные концы до первого сопротивления. Осуществлялась тугая тампонада влагалища. Дистальные концы имплантата срезались, ушивались раны на коже перианальной области. Преимуществом метода является обеспечение фиксации ведущей точки пролапса за счет установки сетчатого импланта и одновременной ликвидации пролапса заднего компартмента без рассечения слизистой задней стенки влагалища, что уменьшает травматичность вмешательства без риска снижения ее эффективности (рис. 5).

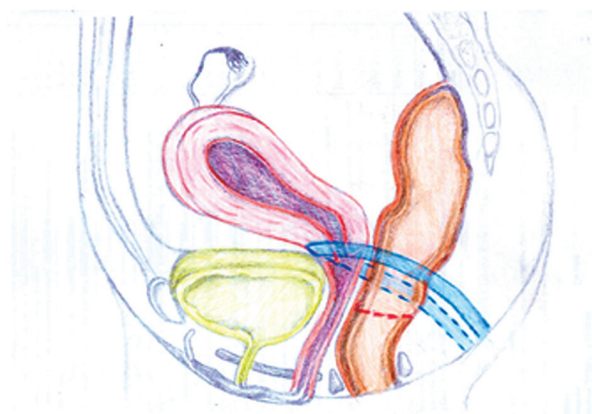


Рис. 5. Схема метода хирургического лечения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом

Ведение больных в пред- и послеоперационном периоде осуществлялось совместно гинекологом и колопроктологом. Тампон из влагалища и мочевого катетер удалялись через сутки после операции. Ежедневные осмотры в зеркалах, пальцевое ректальное исследование и перевязки осуществлялись с участием гинеколога и проктолога.

Анализ эффективности лечения проведен по результатам течения раннего и отдаленного послеоперационного периода. Для оценки отдаленных результатов лечения контрольный осмотр проводился через 2 недели, 3, 6, 12 месяцев после выписки из стационара.

Полученные результаты обрабатывались с использованием программной системы Statistica (версия 13, StatSoft Inc., USA). Для количественных параметров использовался комплекс описательной статистики: для значений квартилей – методы непараметрической статистики Me (Q1–Q3); для сравнения средних величин в несвязанных выборках – метод Манна – Уитни; для средних величин в динамике в одной выборке – метод Вилкоксона; для исследования статистической значимости различий в двух совокупностях – метод углового преобразования Фишера [7]. Проведение научного исследования одобрено комитетом по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимых различий между пациентками группы сравнения и основной группы по возрасту, длительности заболевания и количеству родов выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп пациенток; Me (Q1–Q3)

Исследуемые показатели	Группы пациенток		U-критерий Манна – Уитни
	Группа основная n = 11	Группа сравнения n = 29	
Возраст (годы)	58 (53–61)	59 (54–63,5)	Pu = 0,591*
Длительность заболевания	5 (2–10)	5 (3–7)	Pu = 0,308*
Количество родов	2 (2–3)	2 (2–2)	Pu = 0,698*

Примечание: \* – нет оснований отклонять нулевую гипотезу при уровне значимости Pu < 0,05.

Все пациентки основной группы и группы сравнения находились в постменопаузе. Ни одна из пациенток в анализируемых группах ранее не была оперирована по поводу пролапса тазовых органов.

При первичном обращении все пациентки обеих групп предъявляли жалобы на дискомфорт в промежности, чувство инородного тела во влагалище, нарушенную, затрудненную дефекацию. Склонность к запорам была выявлена у 9 (81,8 %) пациенток основной группы и у 24 (82,7 %) в группе сравнения. Необходимость ручного пособия для опорожнения прямой кишки была отмечена у 5 (45,5 %) пациенток основной группы и у 7 (24,1 %) в группе сравнения. Чувство неполного опорожнения прямой кишки в основной группе отмечали 7 (63,6 %) больных,

в группе сравнения – 17 (58,6 %). Осложнений оперативного вмешательства в обеих группах отмечено не было.

На контрольные осмотры через 2 недели и через 1, 3, 6 месяцев после операции явились все пациентки обеих групп. На осмотр через 12 месяцев – 9 (81,8 %) пациенток основной группы и 25 (86,2 %) группы сравнения. Пролапс de novo в этих сроках наблюдения в основной группе выявлен не был. В группе сравнения пролапс в переднем компартменте диагностирован у 7 (24,1 %) пациенток. Анатомически результат хирургического лечения оценивался расположением точек С, Аp, Вp. Сравнительный анализ проведен через 6 месяцев после операции (табл. 2).

**Положение точек системы POP-Q у больных двух групп до и после хирургического лечения пролапса гениталий; Me (Q1–Q3)**

Определяемые точки по POP-Q	Значения до операции, см		Значения после операции, см		Значение критериев
	Группа основная (n = 11)	Группа сравнения (n = 29)	Группа основная (n = 11)	Группа сравнения (n = 29)	
Aa	-3 (-3 – -3)	-3 (-3 – -2,5)	-3 (-3 – -3)	-3 (-3 – -2,5)	$Pw_o = 1$ $Pw_c = 1$ $Pu = 0,473$
Ba	-3 (-3 – -2)	-2 (-2 – -1)	-3 (-3 – -3)	-2 (-2 – -1)	$Pw_o = 0,564$ $Pw_c = 1$ $Pu = 0^{***}$
C	1 (1–3)	2 (1–3)	-4 (-5 – -4)	-2 (-3 – -0,5)	$Pw_o = 0,03^*$ $Pw_c = 0^{**}$ $U = 0^{***}$
Ap	2 (2–3)	3 (2–3)	-3 (-3 – -2)	1 (-1 – 1)	$Pw_o = 0,03^*$ $Pw_c = 0^{**}$ $Pu = 0^{***}$
Bp	4 (3–4)	3 (3–3)	-2 (-2 – -2)	1 (0–2)	$Pw_o = 0,03^*$ $Pw_c = 0^{**}$ $Pu = 0^{***}$

Примечание:  $Pw_o$  – уровень значимости различий критерия Вилкоксона у больных основной группы;  $Pw_c$  – уровень значимости различий критерия Вилкоксона у больных группы сравнения;  $Pu$  – уровень значимости различий критерия Манна – Уитни; \* – значение критерия  $Pw_o < 0,05$  говорит о наличии значимых различий у больных основной группы после операции в сопоставлении с дооперационными результатами; \*\* – уровень значимости  $Pw_c < 0,05$  говорит о наличии значимых различий у больных группы сравнения после операции в сопоставлении с дооперационными результатами; \*\*\* – уровень значимости  $Pu < 0,05$  говорит о наличии значимых различий после операции между больными основной группы и группы сравнения.

В основной группе женщин в 10 (90,9 %) случаях получен отличный анатомический и в 9 (81,8 %) – хороший функциональный результат. В группе сравне-

ния в 13 (44,8 %) случаях – отличный анатомический и в 17 (58,6 %) – хороший функциональный результат. Сравнение результатов отражено в таблице 3.

Таблица 3

**Результат проведенного лечения в основной группе и группе сравнения**

	Основная группа абс (%)	Группа сравнения абс (%)	Значение $\phi$ – углового преобразования Фишера	Уровень значимости критерия – $R\phi$
Анатомический результат	10 (90,9 %)	13 (44,8 %)	2,241	0,000*
Функциональный результат	9 (81,8 %)	17 (58,6 %)	1,459	0,072

Примечание: \* – уровень  $R\phi < 0,05$  говорит о наличии статистически значимых различий после операции между больными основной группы и группы сравнения.

Контрольная дефекография проводилась пациентам обеих групп, давших согласие на данное исследование, и была выполнена в сроке 36–48 недель после операции. Сравнение до и послеоперационных показателей дефекографии проведено в основной группе у 7 (63,6 %) оперированных женщин, в группе сравнения – у 15 (51,7 %) женщин (табл. 4). Выявлено статистически значимое уменьшение пролапса прямой кишки после оперативного лечения в основной группе при сопоставлении с группой сравнения.

Пациентки основной группы оценили клинический результат и качество жизни как отличные. Жалобы со стороны функции прямой кишки, а именно чувство неполного опорожнения, отметила 1 (9,1 %) пациентка.

Все больные в группе сравнения после операции отмечали улучшение общего самочувствия и качества жизни в целом. Неудовлетворенность эффектом проведенного хирургического вмешательства отмечена у 9 (31,0 %) пациенток: жалобы на чувство

**Размер ректоцеле по данным дефекографии до и после хирургического лечения в группе сравнения и основной группе; Me (Q1–Q3)**

Определяемый параметр/группы	Значения до операции, см		Значения после операции, см		Значение критериев
	Группа основная (n = 7)	Группа сравнения (n = 11)	Группа основная (n = 7)	Группа сравнения (n = 11)	
Размер ректоцеле, см	5 (3–5)	3 (3–5)	1 (1–2)	2 (1–2)	$P_{W_o} = 0,16^*$ $P_{W_c} = 0,02^{**}$ $P_u = 2,11$

Примечание:  $P_{W_o}$  – уровень значимости различий критерия Вилкоксона у больных основной группы;  $P_{W_c}$  – уровень значимости различий критерия Вилкоксона у больных группы сравнения;  $P_u$  – уровень значимости различий критерия Манна – Уитни; \* – значение критерия  $P_{W_o} < 0,05$  говорит о наличии значимых различий у больных основной группы после операции в сопоставлении с дооперационными результатами; \*\* – уровень значимости  $P_{W_c} < 0,05$  говорит о наличии значимых различий у больных группы сравнения после операции в сопоставлении с дооперационными результатами; \*\*\* – уровень значимости  $P_u < 0,05$  говорит о наличии значимых различий после операции между больными основной группы и группы сравнения.

инородного тела во влагалище – 4 (13,7 %), выпадение слизистой влагалища – 2 (6,9 %), необходимость ручного пособия при дефекации – 1 (3,4 %), чувство неполного опорожнения ампулы прямой кишки – 2 (6,9 %).

Анкетирование при помощи опросников проведено среди всех пациенток обеих групп в сроке 3–6 месяцев после операции. Средний балл по опроснику PFDI-20 у женщин основной группы и группы сравнения до и после оперативного лечения представлен в таблице 5.

Таблица 5

**Данные по результатам вопросника PFDI-20 до и после хирургического лечения в группе сравнения и контрольной группе; Me (Q1–Q3)**

Средний балл по опроснику PFDI-20	Значения до операции		Значения после операции		Значение критериев
	Группа основная (n = 11)	Группа сравнения (n = 29)	Группа основная (n = 11)	Группа сравнения (n = 29)	
Значения	200 (150–225)	200 (150–237)	50 (25–50)	100 (75–100)	$P_{W_o} = 0,03^*$ $P_{W_c} = 0^{**}$ $P_u = 0^{***}$

Примечание:  $P_{W_o}$  – уровень значимости различий критерия Вилкоксона у больных основной группы;  $P_{W_c}$  – уровень значимости различий критерия Вилкоксона у больных группы сравнения;  $P_u$  – уровень значимости различий критерия Манна – Уитни; \* – значение критерия  $P_{W_o} < 0,05$  говорит о наличии значимых различий у больных основной группы после операции в сопоставлении с дооперационными результатами; \*\* – уровень значимости  $P_{W_c} < 0,05$  говорит о наличии значимых различий у больных группы сравнения после операции в сопоставлении с дооперационными результатами; \*\*\* – уровень значимости  $P_u < 0,05$  говорит о наличии значимых различий после операции между больными основной группы и группы сравнения.

В настоящее время отсутствуют единые подходы к выбору метода хирургического лечения тазового пролапса и принятие решения зависит в основном от личных предпочтений специалиста [8]. Тем не менее все хирургические вмешательства, направленные на восстановление анатомии и функций тазовых органов, могут быть разделены в зависимости от доступа на интравагинальные, трансректальные, абдоминальные (открытый, лапароскопический или роботизированный доступ) или их комбинацию [9].

С 1996 года в мировую клиническую практику были внедрены технологии для протезирующей тазовой хирургии, использующие в качестве пластического материала синтетические сетки [10]. К сожалению, неконтролируемое применение сетчатых имплантов

привело к большому числу осложнений, что заставило производителей отказаться от производства сеток [11]. Доля осложнений, связанных с сетчатыми имплантами, достигала 0,5–19 % [12–13]. Преодолеть негативные последствия удалось путем подготовки специалистов по хирургии тазового дна FPMRS (Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery) и строгого применения сетчатых имплантов только в определенных клинических ситуациях [14]. Это позволило сократить число осложнений до 3,1–14,4 % [15]. При анализе структуры осложнений сетчатых имплантов Sung и соавт. [16] отметили повреждение внутренних органов (1–4 %), инфекцию мочевых путей (0–19 %) в периоперационном периоде и эрозии влагалища (0–30 %) в поздние сроки наблюдений. Схожие данные

были получены B. Feiner и соавт. [17], которые отметили, что наиболее распространенным осложнением использования mesh-технологии в послеоперационном периоде является эрозия влагалища (4,6–10,7 %). Последующий анализ этих специфических осложнений показал, что их причиной является нарушение техники установки импланта [18]. Следующим эволюционным шагом стал отказ ряда специалистов от использования сетчатых имплантов для коррекции тазового пролапса, а также минимизация площади сетчатого импланта (так называемые процедуры гибридных технологий) [19].

В то же время абдоминальный доступ не получил широкого распространения в связи со сложностью подготовки специалистов и стоимостью оборудования при условии сопоставимых результатов осложнений послеоперационного периода [20]. Так, согласно одноцентровому исследованию F. Claerhout и соавт. [21], эффективность лапароскопической сакрокольпопексии в раннем послеоперационном периоде достигла 98 %. Тем не менее пролапс de novo в отдаленном периоде наблюдения был выявлен у 7,4 % женщин, эрозия сетки – у 4,5 % больных.

Еще одним из направлений коррекции тазового пролапса, особенно дефекта заднего компартмента, сочетанного с синдромом обструктивной дефекации, является трансректальное удаление избытка слизистой прямой кишки, так называемая степлерная резекция. Общий показатель периоперационных осложнений, по данным С. Н. Knowles и соавт. [22], составил 16,9 % при показателе удовлетворенности, достигающем 72 %.

Суммируя данные, изложенные в периодической отечественной и зарубежной литературе, нужно помнить о критических показателях, влияние которых должно быть учтено при выборе метода коррекции тазового пролапса. Следует учитывать возраст пациентки, стадию и вид пролапса, анатомические особенности промежности, гормональный статус больной, ее половую активность, нарушение функции смежных органов и систем, сопутствующие заболевания.

Особенно значимыми следует считать рекомендации коррекции всех дефектов тазовой поддержки,

в соответствии с которыми выявление сочетанных вариантов тазового пролапса требует устранения каждого из них. В 2006 году K. Rooney и соавт. [23] изучили взаимосвязь между апикальным пролапсом и пролапсом заднего компартмента и выявили тесную зависимость между апексом и наиболее пролабирующим участком задней стенки влагалища. Если апекс из-за недостаточной поддержки смещен на 5 см и более, такой пролапс считается клинически значимым, и в таких случаях кроме задней пластики необходима также коррекция апикальной поддержки. В литературе на сегодняшний день не описана технология устранения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом. При известных методах лечения при любом из доступов устраняется или только апикальный пролапс, или только ректоцеле, а описания, как поступать при ректоцеле, сочетанном с апикальным пролапсом, нет. Применение разработанного метода хирургической коррекции такого варианта течения заболевания приводит успешную апробацию.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод хирургического лечения ректоцеле в сочетании с апикальным пролапсом обеспечивает восстановление нормального положения анатомических структур у 90,9 % пациентов, что соответствует классификации POP-Q и данным дефекографии. Анатомическая эффективность при применении заднего интравагинального слинга достигается только в 37,9 %.

Функциональная эффективность, оцененная по результатам опросника PFDI-20, при применении разработанной методики достигает 81,8 % в сравнении с 58,6 % при использовании заднего интравагинального слинга.

Метод хирургического лечения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом, является эффективным и безопасным методом, который может быть использован в клинической практике.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse in Women // Cochrane Database Syst Rev. 2013. No. 4. 99 p.
2. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б. Гинекология : национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
3. Gutman R., Maher C. Uterine-Preserving POP // Int Urogynecol J. 2013. Vol. 24. P. 1803–1813.
4. Wallace S. L., Miller L. D., Mishra K. Pelvic Floor Physical Therapy in the Treatment of Pelvic Floor Dysfunction in Women // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2019. Vol. 31, No. 6. P. 485–493.
5. Handa V. L., Nygaard I., Kenton K. et al. Pelvic organ Support Among Primiparous Women in the First Year after Childbirth // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. P. 1407–1411.
6. Soligo M., Livio S., De Ponti E. et al. Pelvic Floor Assessment after Delivery: How Should Women be Selected? // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016. Vol. 206. P. 153–157.

### REFERENCES

1. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse in Women // Cochrane Database Syst Rev. 2013. No. 4. 99 p.
2. Savelyeva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinsky V. E., Manukhin I. B. Ginekologiya : natsionalnoye rukovodstvo. Moscow : GEOTAR-Media, 2017. 1008 p. (In Russian).
3. Gutman R., Maher C. Uterine-Preserving POP // Int Urogynecol J. 2013. Vol. 24. P. 1803–1813.
4. Wallace S. L., Miller L. D., Mishra K. Pelvic Floor Physical Therapy in the Treatment of Pelvic Floor Dysfunction in Women // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2019. Vol. 31, No. 6. P. 485–493.
5. Handa V. L., Nygaard I., Kenton K. et al. Pelvic organ Support Among Primiparous Women in the First Year after Childbirth // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. P. 1407–1411.
6. Soligo M., Livio S., De Ponti E. et al. Pelvic Floor Assessment after Delivery: How Should Women be Selected? // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016. Vol. 206. P. 153–157.



7. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб. : ДиаСофтЮП, 2005. 608 с.
8. Geynisman-Tan J., Kenton K. Surgical Updates in the Treatment of Pelvic Organ Prolapse // Rambam Maimonides Medical Journal. 2017. Vol. 8, No. 2. P. 1–12.
9. Rosenblum N. Pelvic Organ Prolapse: Considerations in Surgical Management. NYU Case of the Month // Rev Urol. 2017. Vol. 19, No. 2. P. 134–137.
10. Jonsson F. M., Edenfield A. L., Pate V., Visco A. G., Weidner A. C., Wu J. M., Jonsson F. M. Trends in Use of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse // Am J Obstet Gynecol. 2013. Vol. 208, No. 1. P. 79.
11. Pelvic organ prolapse. ACOG Practice Bulletin No. 214 // Obstet Gynecol. 2019. Vol. 134, No. 5. P. e126–e142.
12. Шкарупа Д. Д., Кубин Н. Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 1. С. 88–93.
13. Mourtialon P., Letouzey V., Eglin G., de Tayrac R. Cystocele Repair by Vaginal Route: Comparison of Three Different Surgical Techniques of Mesh Placement // Int Urogynecol J. 2012. Vol. 23, No. 6. P. 699–706.
14. Prentice A., Bazzi A. A., Aslam M. F. Treatment Patterns of Primary Care Physicians Vs Specialists Prior to Subspecialty Urogynaecology Referral for Women Suffering from Pelvic Floor Disorders // World Journal of Methodology. 2019. Vol. 9, No. 2. P. 26–31.
15. Ko K. J., Lee K.-S. Current Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse: Strategies for the Improvement of Surgical Outcomes // Investig Clin Urol. 2019. Vol. 60, No. 6. P. 413–424.
16. Sung V. W., Rogers R. G., Schaffer J. I., Balk E. M., Uhlig K., Lau J. et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Graft Use in Transvaginal Pelvic Organ Prolapse Repair: a Systematic Review // Obstet Gynecol. 2008. Vol. 112, No. 5. P. 1131–1142.
17. Feiner B., Jelovsek J. E., Maher C. Efficacy and Safety of Transvaginal Mesh Kits in the Treatment of Prolapse of the Vaginal Apex: a Systematic Review // BJOG. 2009. Vol. 116. P. 15–24.
18. Шкарупа Д. Д., Шпилея Е. С., Кубин Н. Д. Основные проблемы, ассоциированные с применением синтетических сетчатых эндопротезов во влагалищной хирургии недержания мочи и тазового пролапса на современном этапе // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 2. С. 172–175.
19. Шкарупа Д. Д., Кубин Н. Д., Попов Э. Н., Шаповалова Е. А., Зайцева А. О. Унилатеральный апикальный слинг – новый взгляд на сакроспинальную фиксацию // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 1. С. 37–46.
20. Lee R. K., Motttrie A., Payne C. K., Waltregny D. A Review of the Current Status of Laparoscopic and Robot-assisted Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse // European Urology. 2014. Vol. 65, No. 6. P. 1128–1137.
21. Claerhout F., De Ridder D., Roovers J. P. et al. Medium-term Anatomic and Functional Results of Laparoscopic Sacrocolpopexy Beyond the Learning Curve // Eur Urol. 2009. Vol. 55. P. 1459–1468.
22. Knowles C. H., Grossi U., Horrocks E. J., Pares D., Vollebregt P. F., Chapman M. et al. Surgery for Constipation: Systematic Review and Practice Recommendations: Graded Practice and Future Research Recommendations // Colorectal Dis. 2017. Vol. 19, No. 3. P. 101–113.
7. Byuyul A. Tsefel P. SPSS: Iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovleniye skrytykh zakonornostey. St. Petersburg : DiaSoftYuP. 2005. 608 p. (In Russian).
8. Geynisman-Tan J., Kenton K. Surgical Updates in the Treatment of Pelvic Organ Prolapse // Rambam Maimonides Medical Journal. 2017. Vol. 8, No. 2. P. 1–12.
9. Rosenblum N. Pelvic Organ Prolapse: Considerations in Surgical Management. NYU Case of the Month // Rev Urol. 2017. Vol. 19, No. 2. P. 134–137.
10. Jonsson F. M., Edenfield A. L., Pate V., Visco A. G., Weidner A. C., Wu J. M., Jonsson F. M. Trends in Use of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse // Am J Obstet Gynecol. 2013. Vol. 208, No. 1. P. 79.
11. Pelvic organ prolapse. ACOG Practice Bulletin No. 214 // Obstet Gynecol. 2019. Vol. 134, No. 5. P. e126–e142.
12. Shkarupa D. D., Kubin N. D. Proteziruyushchaya rekonstruktsiya tazovogo dna vlagalishchnym dostupom: sovremennyy vzglyad na problemu // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2015. No. 1. P. 88–93. (In Russian).
13. Mourtialon P., Letouzey V., Eglin G., de Tayrac R. Cystocele Repair by Vaginal Route: Comparison of Three Different Surgical Techniques of Mesh Placement // Int Urogynecol J. 2012. Vol. 23, No. 6. P. 699–706.
14. Prentice A., Bazzi A. A., Aslam M. F. Treatment Patterns of Primary Care Physicians Vs Specialists Prior to Subspecialty Urogynaecology Referral for Women Suffering from Pelvic Floor Disorders // World Journal of Methodology. 2019. Vol. 9, No. 2. P. 26–31.
15. Ko K. J., Lee K.-S. Current Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse: Strategies for the Improvement of Surgical Outcomes // Investig Clin Urol. 2019. Vol. 60, No. 6. P. 413–424.
16. Sung V. W., Rogers R. G., Schaffer J. I., Balk E. M., Uhlig K., Lau J. et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Graft Use in Transvaginal Pelvic Organ Prolapse Repair: a Systematic Review // Obstet Gynecol. 2008. Vol. 112, No. 5. P. 1131–1142.
17. Feiner B., Jelovsek J. E., Maher C. Efficacy and Safety of Transvaginal Mesh Kits in the Treatment of Prolapse of the Vaginal Apex: a Systematic Review // BJOG. 2009. Vol. 116. P. 15–24.
18. Shkarupa D. D., Shpilanya E. S., Kubin N. D. Osnovnyye problemy, assotsirovannyye s primeneniym sinteticheskikh setchatykh endoprotezov vo vlagalishchnoy khirurgii nederzhaniya mochi i tazovogo prolapsa na sovremennom etape // Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2013. Vol. 8, No. 2. P. 172–175. (In Russian).
19. Shkarupa D. D., Kubin N. D., Popov E. N., Shapovalova E. A., Zaytseva A. O. Unilateralnyy apikal'nyy sling – novyy vzglyad na sakrospinalnuyu fiksatsiyu // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2019. Vol. 68, No. 1. P. 37–46. (In Russian).
20. Lee R. K., Motttrie A., Payne C. K., Waltregny D. A Review of the Current Status of Laparoscopic and Robot-assisted Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse // European Urology. 2014. Vol. 65, No. 6. P. 1128–1137.
21. Claerhout F., De Ridder D., Roovers J. P. et al. Medium-term Anatomic and Functional Results of Laparoscopic Sacrocolpopexy Beyond the Learning Curve // Eur Urol. 2009. Vol. 55. P. 1459–1468.
22. Knowles C. H., Grossi U., Horrocks E. J., Pares D., Vollebregt P. F., Chapman M. et al. Surgery for Constipation: Systematic Review and Practice Recommendations: Graded Practice and Future Research Recommendations // Colorectal Dis. 2017. Vol. 19, No. 3. P. 101–113.

23. Rooney K., Kenton K., Mueller E. R., FitzGerald M. P., Brubaker L. Advanced Anterior Vaginal Wall Prolapse is Highly Correlated with Apical Prolapse // Am J Obstet Gynecol. 2006. Vol. 195, No. 6. P. 1837–1840.
23. Rooney K., Kenton K., Mueller E. R., FitzGerald M. P., Brubaker L. Advanced Anterior Vaginal Wall Prolapse is Highly Correlated with Apical Prolapse // Am J Obstet Gynecol. 2006. Vol. 195, No. 6. P. 1837–1840.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ильканич Андрей Яношевич** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней, Сургутский государственный университет; заведующий колопроктологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: IlkanichAY@surgutokb.ru

**Матвеева Анастасия Сергеевна** – аспирант кафедры хирургических болезней, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: MatveevaAS@surgutokb.ru

**Вишнякова Инга Анатольевна** – заведующая гинекологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: VishnyakovaIA@surgutokb.ru

**Лобанова Юлия Сергеевна** – врач-гинеколог гинекологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: LobanovaYS@surgutokb.ru

**Лопатская Жанна Николаевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии; директор Симуляционно-тренингового аккредитационного центра, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: lzn1974@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Andrei Ya. Ilkanich** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Surgical Diseases Department, Surgut State University; Head, Coloproctology Unit, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: IlkanichAY@surgutokb.ru

**Anastasia S. Matveeva** – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: MatveevaAS@surgutokb.ru

**Inga A. Vishnyakova** – Head, Gynecology Unit, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: VishnyakovaIA@surgutokb.ru

**Yulia S. Lobanova** – Gynecologist, Gynecology Unit, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: LobanovaYS@surgutokb.ru

**Zhanna N. Lopatskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Department of Physiology; Director, Simulation and Training Accreditation Center, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: lzn1974@mail.ru

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ЦИЛИНДРИЧЕСКОГО СВЕТОВОДА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ

*Р. М. Агаларов, К. В. Мазайшвили*

*Сургутский государственный университет, Сургут, Россия*

**Цель** – улучшить результаты эндовенозной лазерной облитерации путем увеличения времени воздействия лазерного излучения на стенку вены и исключения пригорания световода к интиме вены во время эндовенозной лазерной облитерации. **Материал и методы.** В 2 равные группы были рандомизированы 59 пациентов, из них 56 пациентов с варикозной болезнью в системе большой подкожной вены на одной нижней конечности, 3 пациента – на обеих нижних конечностях. В одной группе выполнена эндовенозная лазерная облитерация радиальным световодом «Biolitec», в другой – эндовенозная лазерная облитерация модифицированным цилиндрическим световодом. Интраоперационно подсчитывалось количество пригораний световода к интиме вены. В послеоперационном периоде оценивалась облитерация вены на 1, 14, 60-е и 180-е сутки, выраженность болевого синдрома – с 1-х по 14-е сутки. **Результаты.** После эндовенозной лазерной облитерации независимо от типа световода выявлена полная облитерация всех исследуемых вен в каждом сроке наблюдения. Выраженность болевого синдрома после эндовенозной лазерной облитерации модифицированным цилиндрическим световодом была статистически значимо ниже на всех сроках наблюдения ( $p < 0,05$ ). При эндовенозной лазерной облитерации модифицированным цилиндрическим световодом, в отличие от радиального световода «Biolitec», полностью отсутствуют пригорания световода к вене ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** эндовенозная лазерная облитерация, варикозное расширение вен.

**Шифр специальности:** 14.01.17 – Хирургия.

**Автор для переписки:** Агаларов Ришал Мамедович, e-mail: rmagalarov@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) на сегодняшний день является золотым стандартом лечения варикозной болезни нижних конечностей во многих странах [1–2], однако существуют нерешенные техни-

ческие проблемы метода. Карбонизация и пригорание защитной колбы радиального световода к вене во время процедуры являются серьезным недостатком ЭВЛО, иногда приводящим к фрагментации (отрыву защитной

## EFFICACY ANALYSIS OF MODIFIED FIBER IN ENDOVENOUS LASER ABLATION

*R. M. Agalarov, K. V. Mazayshvili*

*Surgut State University, Surgut, Russia*

**The aim** of the study is to improve the results of endovenous laser ablation by increasing the laser exposure and eliminating carbonization and burning of the fiber to the vein. **Material and methods.** Fifty-nine patients with varicose veins of the lower extremities in the saphenous vein system have been randomly divided into two equal groups. One group underwent endovenous laser ablation with a Biolitec radial fiber, and the other group underwent endovenous laser ablation with a modified cylindrical fiber. The number of burnings of the fiber to the vein is estimated intraoperatively. In the postoperative period, ablation of the veins is evaluated at the first, 14th, 60th and 180th day, and the severity of pain during the first 14 days. **Results.** After endovenous laser ablation, regardless of the type of fiber, complete ablation of all investigated veins is revealed in each observation period. The severity of pain after endovenous laser ablation with a modified fiber is statistically significantly lower at all periods of observation ( $p < 0.05$ ). With endovenous laser ablation, the burning of the fiber to the vein is completely absent ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** endovenous laser ablation, varicose vein.

**Code:** 14.01.17 – Surgery.

**Corresponding Author:** Rishal M. Agalarov, e-mail: rmagalarov@mail.ru

колбы) световода, что требует экстренной конверсии [3–5]. Нагар, образующийся на поверхности защитной колбы в процессе ЭВЛО, может стать причиной снижения плотности потока энергии лазерного излучения, вероятной недостаточности прогревания вены в процессе ЭВЛО и ее дальнейшей реканализации. Возникающие вследствие пригорания световода его рывкообразные движения в процессе тракции могут быть причиной неравномерного прогревания вены и ее реканализации.

Для устранения этих недостатков был разработан световод с цилиндрическим диффузором (патент на изобретение № RU 2571322 С1) и антипригарным покрытием защитной колбы (патент на изобретение № RU 2707912 С 2). Цилиндрический диффузор излучает широким полем, позволяющим более длительно воздействовать на стенку вены в процессе облитерации и компенсировать незначительные рывки световода в вене. Покрытие защитной колбы исключает карбонизацию и пригорание световода в процессе ЭВЛО.

Данную технологию сравнивали с наиболее распространенным и рутинно используемым радиальным световодом производства «Biolitec» (Германия).

**Цель** – улучшить результаты эндовенозной лазерной облитерации путем увеличения времени воздействия лазерного излучения на стенку вены и исключения пригорания световода к интиму вены.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено комитетом по этике Сургутского государственного университета, протокол от 06.07.2018 № 12. Исследование является пилотным. Модифицированные цилиндрические световоды изготовлены ООО «Милон лазер» (г. Санкт-Петербург). За период с 01.08.2018 по 11.03.2019 в клинику за оперативным лечением обратились 206 пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей. На основании критериев включения и исключения для исследования были отобраны 59 пациентов (из них 56 пациентов с варикозной болезнью в системе большой подкожной вены на одной нижней конечности, 3 пациента – на обеих нижних конечностях), объектом эндовенозной лазерной облитерации стали 62 нижних конечности.

Критерии включения пациентов в исследование: первичный распространенный варикоз с рефлюксом (более 0,5 секунд в положении стоя при дистальной компрессионной пробе) по большой подкожной вене С2 по CEAP; возраст от 20 до 60 лет; максимальный диаметр большой подкожной вены в области сафено-фemorального соустья 12 мм; письменное согласие пациента на лечение.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от участия в исследовании; повторная операция по поводу варикозного расширения вен на оперируемой конечности; беременность; сахарный диабет; ангиодисплазии; острый венозный тромбоз, перенесенный в последние 6 месяцев; суммарный балл по шкале Каприни > 4.

Конечности были рандомизированы в 2 равные группы методом конвертов. Группе «R» выполнялась эндовенозная лазерная облитерация с применением радиального световода «Biolitec». Группе «С» – эндовенозная лазерная облитерация с применением модифицированного цилиндрического световода с запатентованным политетрафторэтиленовым (ptfe) покрытием. Все процедуры эндовенозной лазерной облитерации выполнены одним хирургом.

Первичный критерий эффективности: полная облитерация целевой вены (отсутствие кровотока при ультразвуковом исследовании на всем протяжении лазерного воздействия).

Вторичный критерий эффективности: отсутствие болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Критерий безопасности: отсутствие пригораний световода.

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы по стандартному протоколу, принятому в клинике. Он включает анкетирование, сбор жалоб, анамнеза, осмотр, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) нижних конечностей, лабораторные исследования (стандартное обследование для плановой операции, Д-димер).

ЭВЛО выполнялась под ультразвуковым контролем при длине волны лазерного излучения 1 470 нм, мощности лазерного излучения 6 Вт, автоматической тракции световода со скоростью 0,75 мм/с. Все процедуры проведены под тумесцентной анестезией. При необходимости ЭВЛО дополнялась минифлебэктомией.

На всем протяжении ЭВЛО выполнялся контроль пригорания головки световода к вене методом ручной тракции. Все случаи пригорания световода озвучивались вслух, медицинская сестра фиксировала их в протоколе операции. После окончания ЭВЛО головка радиального световода фотографировалась для контроля нагара на рабочей части.

После операции пациентам назначалось ношение компрессионного чулка 2-го класса компрессии стандарта RAL-GZ 387 на 2 недели: в 1-й день рекомендовали круглосуточное ношение, далее – только в дневное время.

При риске венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) 3–4 балла по шкале Каприни назначались низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах сроком на 10 дней. Повторные осмотры с УЗАС нижних конечностей проводились на 1, 14, 60-е и 180-е сутки после операции. В 1-е сутки проводилась также асептическая перевязка оперированной конечности.

Начиная со 2-х суток в течение 14 дней пациент самостоятельно проводил оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в одно и то же время (вечером перед сном). Дизайн клинической части исследования представлен на рисунке 1.

График наблюдения пациентов и объем исследования в контрольные сроки после ЭВЛО представлен в таблице 1.

Сравнительный статистический анализ полученных данных проводился с использованием критерия Стьюдента и непараметрического критерия  $\chi^2$ . Результаты сравнения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не отличались между собой по полу и возрасту. По риску ВТЭО в послеоперационном периоде (суммарному баллу по шкале Каприни) и диаметру вены, запланированной под ЭВЛО, статистически значимых отличий между группами также не выявлено. При ЭВЛО радиальным световодом «Biolitec» наблюдалось пригорание защитной колбы световода во всех случаях, среднее значение –  $11,13 \pm 4,91$  пригораний за операцию. При ЭВЛО модифицированным световодом пригорания защитной колбы полностью отсутствовали (табл. 2). Фотографии световодов после ЭВЛО представлены на рисунке 2.



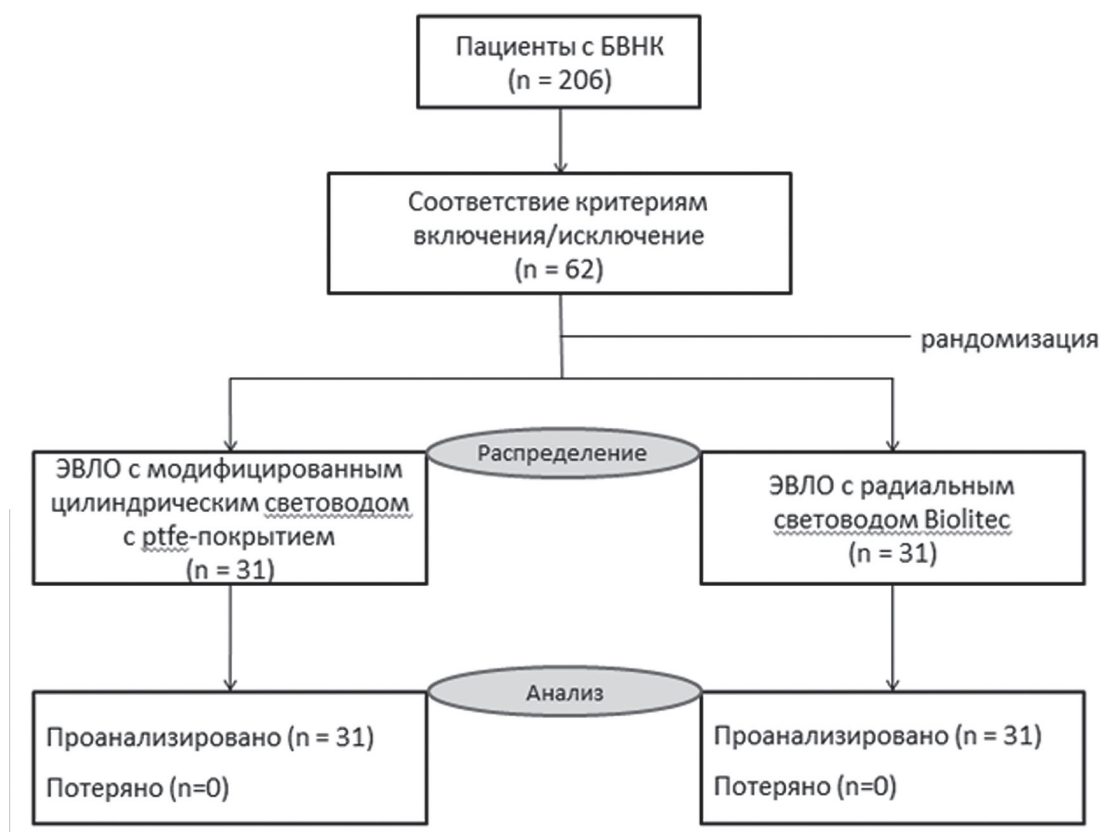


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

## График наблюдения пациентов после эндовенозной лазерной облитерации

Стандарт наблюдения	Оценка жалоб	Осмотр	УЗАС	Оценка ВАШ
1-й визит (1-е сутки)	●	●	●	●
2-й визит (7-е сутки)	●	●	●	●
3-й визит (14-е сутки)	●	●	●	●
4-й визит (2 месяца)	●	●	●	—
5-й визит (6 месяцев)	●	●	●	—

Примечание: УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Таблица 2

## Клиническая характеристика пациентов (M ± m)

Клиническая характеристика пациентов	Группа «R»	Группа «С»	p-значение
Всего пациентов (n), в том числе женщины (n)	31 23	31 20	> 0,05
возраст, лет	40,74 ± 9,50	43,06 ± 9,62	> 0,05
диаметр вены, мм	9,10 ± 1,22	9,13 ± 0,99	> 0,05
шкала Каприни, балл	2,90 ± 0,47	2,94 ± 0,51	> 0,05
количество пригораний световода	11,13 ± 4,91	0	< 0,05

Примечание: группа «R» – проведение эндовенозной лазерной облитерации с применением радиального световода «Biolitec»; группа «С» – проведение эндовенозной лазерной облитерации с применением модифицированного цилиндрического световода с политетрафторэтиленовым (ptfe) покрытием.

Количество пациентов в исследуемых группах в контрольные сроки наблюдения представлено в таблице 3. В одном случае в группе «R» на 14-е сутки выявлено пролабирование верхушки термоиндуцированного тромба из большой подкожной в бе-

дренную вену на 60 % просвета вены, длиной 24 мм (ЕНИТ 3). Пациенту назначен ривароксабан сроком на 2 месяца (первые 2 недели в дозировке 30 мг в сутки, далее – 20 мг в сутки). В динамике отмечен полный регресс тромба.

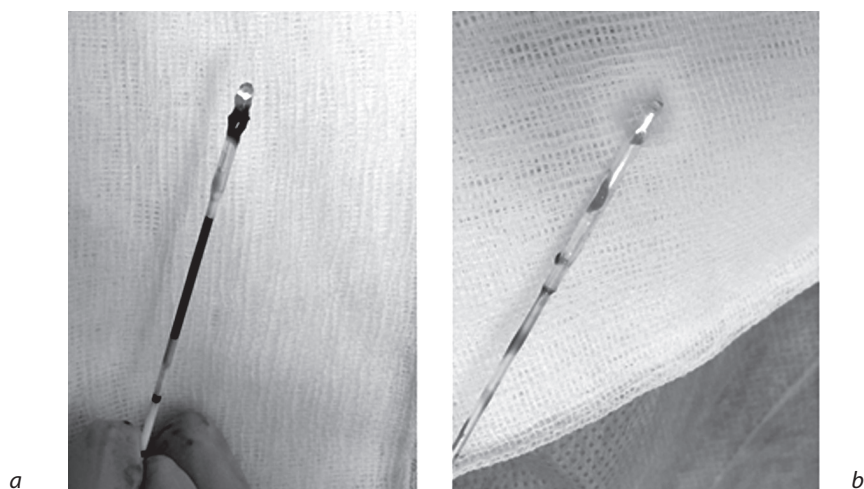


Рис. 2. Радиальный световод «Biolites» (a) и модифицированный цилиндрический световод (b) после эндовенозной лазерной облитерации

Таблица 3

**Общее количество пациентов с эндовенозной лазерной облитерацией в группах «R» (световодом «Biolites») и «С» (модифицированным световодом) в контрольные сроки наблюдения**

Дни наблюдения	Результаты наблюдений по группам	
	«R» (n)	«С» (n)
1-е сутки	31	31
14-е сутки	29	30
60-е сутки	22	24
180-е сутки	27	28

Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде, оцениваемая по ВАШ, была статистически значимо ниже после ЭВЛО модифицирован-

ным световодом. При этом отличия получены во все 14 дней наблюдения (рис. 3).

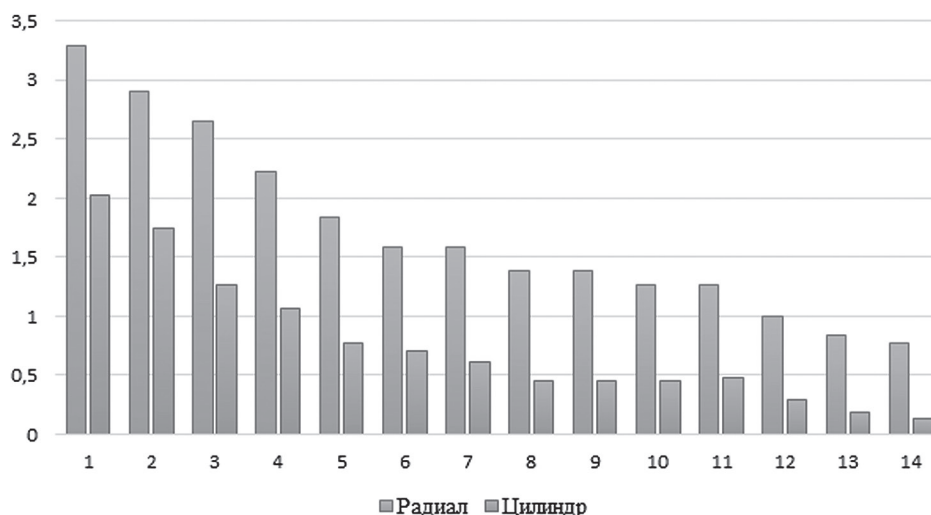


Рис. 3. Динамика интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли в течение 14 дней после эндовенозной лазерной облитерации. На каждом сроке наблюдения отличия между группами были статистически значимы ( $p < 0,05$ )

ЭВЛО является эффективным методом лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. При этом метод имеет свои характерные нежелательные эффекты. Их можно условно разделить на 2 группы: интраоперационные и послеоперационные. К интраоперационным можно отнести технические проблемы ЭВЛО, в том числе карбонизацию и пригорание световода к вене в процессе облитерации; к послеоперационным – реканализацию вены, развитие слабовыраженного болевого синдрома. Существующие на сегодняшний день публикации описывают пути устранения послеоперационных нежелательных эффектов ЭВЛО. В основном все усилия направлены на изменение параметров (длины волны, мощности, скорости тракции, суммарной энергии) лазерной облитерации [6–7].

На наш взгляд, интраоперационные и послеоперационные нежелательные эффекты неразрывно связаны между собой. Карбонизация защитной колбы радиального световода приводит к потере мощности и суммарного потока энергии лазерного излучения, что может стать причиной недостаточного прогревания и повреждения венозной стенки и, как следствие, реканализации вены после ЭВЛО. Поглощение энергии, вызванное карбонизацией головки радиального световода, может также стать причиной его фрагментации вследствие перегрева и разрушения защитной кварцевой колбы.

Пригорание защитной колбы световода к вене в процессе ЭВЛО приводит к его рывкообразному движению во время обратной тракции, в результате чего остаются необработанные сегменты вен, которые в дальнейшем могут вызвать воспалительный процесс в стенке вены за счет интактных *vasa vasorum*. Клиническим проявлением такого воспаления является болевой синдром в послеоперационном периоде.

Важное отличие световода с цилиндрическим диффузором заключается в более продолжительном и равномерном воздействии на вену в процессе ЭВЛО. Широкий луч лазерного излучения позволяет компенсировать незначительные рывки световода в процессе работы, приводя к более равномерному по-

вреждению вены. Несмотря на это, он также не лишен недостатков, присущих остальным радиальным световодам. Защитная колба головки цилиндрического световода выполнена из того же материала (кварца), который применяется в производстве всех радиальных световодов. Поэтому он также подвержен карбонизации и пригоранию защитной колбы со всеми вытекающими рисками и осложнениями, с которыми мы тоже неоднократно сталкивались в своей практике.

Запатентованная модификация световода, заключающаяся в покрытии защитной колбы радиального световода *ptfe*-покрытием, позволила полностью исключить карбонизацию и пригорание световода к вене в процессе облитерации.

Одним из основных результатов данного исследования стало статистически значимое снижение болевого синдрома в первые 2 недели после ЭВЛО с использованием модифицированного световода.

Модифицированный световод отличался от стандартного радиального световода «Biolitec» цилиндрическим диффузором и антипригарным покрытием защитной колбы. Единственным техническим отличием в процессе лазерной облитерации вены модифицированным световодом было полное отсутствие пригорания световода к вене. Вероятной причиной более выраженного болевого синдрома при ЭВЛО со стандартным световодом является неравномерная рывкообразная тракция световода, вызванная его карбонизацией и пригоранием.

## ВЫВОДЫ

Эндовенозная лазерная облитерация модифицированным цилиндрическим световодом с *ptfe*-покрытием не уступает по эффективности и безопасности ЭВЛО радиальным световодом «Biolitec».

При эндовенозной лазерной облитерации модифицированным цилиндрическим световодом с *ptfe*-покрытием отсутствует пригорание защитной колбы световода к вене в процессе облитерации.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Japanese Society For Vascular Surgery Database Management Committee Member, Ncd Vascular Surgery Data Analysis Team. Vascular Surgery in Japan: 2012 Annual Report by the Japanese Society for Vascular Surgery // *Ann Vasc Dis*. 2019. Vol. 12. No. 2. P. 260–279. DOI 10.3400/Avd.Ar.19-00030.
2. Malskat W. S. J., Engels L. K., Hollestein L. M., Nijsten T., van den Bos R. R. Commonly Used Endovenous Laser Ablation (EVLA) Parameters Do Not Influence Efficacy: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019. Vol. 58. No. 2. P. 230–242. DOI 10.1016/J.Ejvs.2018.10.036.
3. Bozoglan O., Mese B., Inci M. F., Eroglu E. A Rare Complication of Endovenous Laser Ablation: Intravascular Laser Catheter Breakage // *Case Reports*. 2013. DOI 10.1136/bcr-2013-009012.
4. Селиверстов Е. И., Балашов А. В., Лебедев И. С., Ан Е. С., Солдатский Е. Ю. Случай фрагментации световода в большой подкожной вене после эндовенозной ла-

## REFERENCES

1. The Japanese Society For Vascular Surgery Database Management Committee Member, Ncd Vascular Surgery Data Analysis Team. Vascular Surgery in Japan: 2012 Annual Report by the Japanese Society for Vascular Surgery // *Ann Vasc Dis*. 2019. Vol. 12. No. 2. P. 260–279. DOI 10.3400/Avd.Ar.19-00030.
2. Malskat W. S. J., Engels L. K., Hollestein L. M., Nijsten T., van den Bos R. R. Commonly Used Endovenous Laser Ablation (EVLA) Parameters Do Not Influence Efficacy: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019. Vol. 58. No. 2. P. 230–242. DOI 10.1016/J.Ejvs.2018.10.036.
3. Bozoglan O., Mese B., Inci M. F., Eroglu E. A Rare Complication of Endovenous Laser Ablation: Intravascular Laser Catheter Breakage // *Case Reports*. 2013. DOI 10.1136/bcr-2013-009012.
4. Seliverstov E. I., Balashov A. V., Lebedev I. S., An E. S., Soldatsky E. Yu. A Case of Laser Fiber's Fragmentation in Great Saphenous Vein Following Endovenous Laser

- зерной облитерации // Флебология. 2014. Т. 8, № 4. С. 55–58.
5. Мазайшвили К. В., Акимов С. С., Семкин В. Д., Ангелова В. А. структура и особенности осложнений эндовенозной лазерной облитерации // Флебология. 2017. Т. 11, № 4. С. 212–217. DOI 10.17116/flebo2017114212-217.
  6. Ahn M., Chae Y., Hwang J., Ahn Y., Kang H. W. Endoluminal Application of Glass-Capped Diffuser for Ex Vivo Endovenous Photocoagulation // J Biophotonics. 2017. Vol. 10, No. 8. P. 997–1007. DOI 10.1002/Jbio.201500331.
  7. Kansaku R., Sakakibara N., Amano A., Endo H., Shimabukuro T., Sueishi M. Histological Difference Between Pulsed Wave Laser and Continuous Wave Laser in Endovenous Laser Ablation // Phlebology J Venous Dis. 2015. Vol. 30, No. 6. P. 429–434. DOI 10.1177/0268355514538248.
  5. Mazayshvili K. V., Akimov S. S., Semkin V. D., Angelova V. A. Complications of Endovenous Laser Ablation // "Flebologiya". Journal of Venous Disorders. 2017. Vol. 11, No. 4. P. 212–217. DOI 10.17116/flebo2017114212-217. (In Russian).
  6. Ahn M., Chae Y., Hwang J., Ahn Y., Kang H. W. Endoluminal Application of Glass-Capped Diffuser for Ex Vivo Endovenous Photocoagulation // J Biophotonics. 2017. Vol. 10, No. 8. P. 997–1007. DOI 10.1002/Jbio.201500331.
  7. Kansaku R., Sakakibara N., Amano A., Endo H., Shimabukuro T., Sueishi M. Histological Difference Between Pulsed Wave Laser and Continuous Wave Laser in Endovenous Laser Ablation // Phlebology J Venous Dis. 2015. Vol. 30, No. 6. P. 429–434. DOI 10.1177/0268355514538248.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Агаларов Ришал Мамедович** – аспирант кафедры хирургических болезней, Сургутский государственный университет; врач – сердечно-сосудистый хирург, флебологический центр «Антирефлюкс», Сургут, Россия.

E-mail: rmagalarov@mail.ru

**Мазайшвили Константин Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Сургутский государственный университет; научный руководитель, флебологический центр «Антирефлюкс», Сургут, Россия.

E-mail: nmspl@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS

**Rishal M. Agalarov** – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Surgut State University; Cardiovascular Surgeon, Phlebology Centre "Antireflux", Surgut, Russia.

E-mail: rmagalarov@mail.ru

**Konstantin V. Mazayshvili** – Doctor Of Sciences (Medicine), Professor of the Surgical Diseases Department, Surgut State University; Scientific Director, Phlebology Centre "Antireflux", Surgut, Russia.

E-mail: nmspl@mail.ru



# СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ АБДОМИНАЛЬНОГО АКТИНОМИКОЗА

В. Е. Граудина<sup>1</sup>, Н. П. Дрожжина<sup>2</sup>, И. В. Куцурь<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

**Цель** – представить сложный с позиций дифференциального диагноза клинический случай абдоминально-го актиномикоза как редкого заболевания с поздней диагностикой. **Материал и методы.** Проведен анализ ведения случая абдоминального актиномикоза, прошедшего по гастроэнтерологическому отделению Сургутской окружной клинической больницы. **Результаты.** Описан клинический случай, представляющий интерес из-за сложности диагностики образований толстой кишки как пример междисциплинарной проблемы.

**Ключевые слова:** актиномикоз, абсцесс кишечника, инфильтрат брюшной полости, дифференциальная диагностика образования толстой кишки.

**Шифр специальности:** 14.01.04 – Внутренние болезни.

**Автор для переписки:** Граудина Виктория Евгеньевна, e-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Все микробы, обитающие в организме человека, одновременно пребывают в двух состояниях: сапрофиты и патогенные микробы. Одними из таких «двойных» агентов нормобиоты человека являются актиномицеты. Их переходу из сапрофитического в паразитическое состояние способствуют снижение иммунорезистентных сил организма, наличие тяжелых инфекционных или соматических заболеваний, воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта, респираторного и желудочно-кишечного тракта, оперативные вмешательства, переохлаждение, травмы и др. Длительность инкубационного периода может колебаться от 2–3 недель до нескольких лет (от времени инфицирования до развития манифестных форм актиномикоза) [1].

Актиномикоз – зооантропонозная бактериальная инфекция, протекающая в виде хронического гранулематозного воспаления с поражением различных орга-

нов и систем, для которого, в свою очередь, характерно наличие абсцессов, гнойных полостей, множественных свищевых ходов с последующим фиброзированием тканей [2]. Выделены четыре основные клинические формы заболевания: челюстно-лицевая, торакальная, абдоминальная (включает поражение внутренних половых органов у женщин), поражение центральной нервной системы (абсцессы головного мозга). Возможно развитие диссеминированной инфекции [3].

Хроническому течению инфекции способствуют морфологические свойства различных видов актиномицетов: способность к аутолизу, аэробные и анаэробные условия существования, протеолитическая и липолитическая активность [3–4].

Спорадический актиномикоз встречается по всему миру, но частота его изменяется от региона к региону, от страны к стране, от континента к континенту,

## COMPLEX CASE OF ABDOMINAL ACTINOMYCOSIS DIAGNOSTICS

V. E. Graudina<sup>1</sup>, N. P. Drozhzhina<sup>2</sup>, I. V. Kutsyr<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

**The aim** of the study is to present a complex clinical case of abdominal actinomycosis as a rare disease with late diagnostics in terms of differential diagnosis. **Material and methods.** The analysis of case management of abdominal actinomycosis that has passed on the Gastroenterological Department of the Surgut Regional Clinical Hospital is carried out. **Results.** The presented case is of clinical interest due to the difficulty of colon formation diagnostics as an interdisciplinary problem.

**Keywords:** actinomycosis, abdominal abscess, infiltration of the abdominal cavity, differential diagnostics of the colon formation.

**Code:** 14.01.04 – Internal Diseases.

**Corresponding Author:** Viktoriya E. Graudina, e-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru

возможно, отражая различия в количестве и типах используемых антибиотиков и стандарты личной гигиены [5]. Заболевание изучается уже более ста лет, однако до настоящего времени оно создает трудности в вопросах дифференциального диагноза.

**Цель** – представить сложный с позиций дифференциального диагноза клинический случай абдоминального актиномикоза как редкого заболевания с поздней диагностики.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ ведения случая абдоминального актиномикоза, прошедшего по гастроэнтерологическому отделению многопрофильной больницы 3-го уровня. На всех этапах оказания медицинской помощи от пациентки были получены письменные согласия на проведение обследований, оперативное и медикаментозное лечение, в том числе согласие на публикацию, одобренную этическим комитетом Сургутского государственного университета.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больная Т., 39 лет, служащая, поступила в гастроэнтерологическое отделение многопрофильной больницы 3-го уровня в плановом порядке для уточнения диагноза.

Из анамнеза заболевания: больна была уже более трех месяцев, когда стала ощущать боли по ходу толстого кишечника, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, похудание за три месяца на 10 кг. Самочувствие постепенно ухудшалось. Спустя три месяца, при появлении тошноты и задержки стула в течение двух суток, пациентка самостоятельно обратилась в приемное отделение хирургического стационара, куда была экстренно госпитализирована. Ранее заболеваниями желудочно-кишечного тракта не болела. В анамнезе жизни установлено, что в молодости перенесла аппендэктомию, в остальном – без особенностей.

При осмотре при поступлении в хирургический стационар общее состояние оценили как средней степени тяжести. Данные общего осмотра, клинических показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем соответствовали норме. При обследовании пищеварительной системы было обнаружено, что язык суховат, обложен белым налетом; живот не вздут и участвует в акте дыхания, пальпаторно – умеренно напряжен, болезненный в правой мезогастральной и подреберной областях. В правом подреберье пальпировалось плотное, овальной формы, без четких границ, умеренно болезненное образование размером до 4 × 5 см. Симптомы раздражения брюшины были отрицательные. Аускультативно выслушивалась вялая перистальтика кишечника. При ректальном исследовании какой-либо патологии не обнаружили.

Срочно выполненное при поступлении лабораторное исследование каких-либо отклонений от нормы не показало.

Методом толстокишечной видеоколоноскопии была обнаружена Blastoma поперечной части ободочной кишки и выставлен диагноз злокачественного новообразования поперечной ободочной кишки, что явилось показанием для оперативного лечения. Интраоперационно при ревизии брюшной

полости в проекции поперечной кишки был обнаружен опухолевый конгломерат с вовлечением сальника, прорастающий в переднюю брюшную стенку справа; опухоль стенозировала просвет средней трети поперечной кишки с формированием абсцесса, прикрытого большим сальником; выявлены множественные увеличенные лимфоузлы брыжейки. Отдаленных метастазов не обнаружено. Другой патологии, требующей хирургической коррекции, выявлено не было.

Макропрепараты поперечной кишки с опухолью, сальником, брыжейкой, клетчатку с лимфоузлами направили на гистологическое исследование.

После операции был сформулирован диагноз: Злокачественное новообразование средней трети поперечной ободочной кишки, T4, N1, M0, 3-я стадия. Прорастание в переднюю брюшную стенку. Параканкротический абсцесс. Субкомпенсированный стеноз.

Методом микрогистологического исследования было установлено, что слизистая оболочка толстой кишки с железистыми криптами обычного вида имела показатели хронического колита; подслизистая основа и собственная пластинка – очаговую лимфоцитарную инфильтрацию без явных признаков лимфоэпителиального повреждения, в некоторых фрагментах с атрофией желез. Был рекомендован пересмотр гистологических препаратов в специализированных отделениях онкоморфологии для уточнения характера процесса, определения необходимости проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

С учетом результата микрогистологического исследования диагноз при выписке из хирургического стационара был следующим: Абсцесс кишечника. Хронический абсцесс толстой кишки. Воспалительный инфильтрат брюшной полости. Субкомпенсированный стеноз толстой кишки.

Уже после выписки пациентки получен результат иммуногистохимического (ИГХ) исследования: слизистая оболочка толстой кишки, имеющая макроскопически вид «булыжной мостовой», диффузно-очагово лимфоцитарно инфильтрирована с формированием множественных лимфоидных фолликулов, частью со светлыми центрами; фолликулы, локализирующиеся в собственной пластинке, вызывают атрофические изменения слизистой оболочки; железистые крипты без особенностей. Лимфоидный инфильтрат местами со значительной примесью гранулоцитов, пролиферацией фибробластов, участками рубцового фиброза отмечается во всех слоях стенки толстой кишки, фиброзно-жировой ткани брыжейки. В наружных слоях мышечной оболочки и прилежащих участках жировой клетчатки множественные, сливающиеся между собой очаги хронического гнойно-абсцедирующего воспаления, в центральной части некоторых очагов в гнойном экссудате отмечаются микроколонии лучистого гриба *Actinomyces*. С учетом результатов ИГХ-исследования – морфологическая картина хронического колита с актиномикотическими инфекционными гранулемами (актиномикоз толстой кишки).

По результатам гистологического исследования больная была госпитализирована в плановом порядке в гастроэнтерологическое отделение терапевтического стационара для дифференциального диагноза, в том числе для исключения болезни Крона. Воспалительное заболевание кишечника было исключено.

Был выставлен заключительный диагноз. Основной: Абдоминальный актиномикоз. Состояние после оперативного лечения по поводу удаления абсцесса кишечника, воспалительного инфильтрата брюшной полости. Сопутствующий: Хронический колит, умеренное обострение.

Далее больная прошла лечение в НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина (г. Санкт-Петербург). Диагноз подтвердился. Лечение в микологической клинике проведено бензилпенициллина натриевой солью (10 000 000 МЕ/сут. 13 дней). После выписки рекомендовано принимать Амоксициллин в суточной дозе 2 г в 4 приема внутрь 3 месяца. Рекомендации пациента выполнила.

Через год в условиях терапевтического стационара больной проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием с заключением: признаки оперированной толстой кишки; признаков патологии органов забрюшинного пространства на момент исследования не выявлено. Также проведена видеокOLONOSкопия: на осмотренном участке слизистая тонкой кишки розовая, блестящая, бархатистая; Баугиниева заслонка губовидной формы, ориентирована в просвет кишки, функция ее не нарушена. Слизистая оболочка на доступных осмотрах участков розовая, блестящая, с гладкой поверхностью, сосудистый рисунок местами усилен. Складки по форме соответствуют отделам, обычной высоты и ширины, с нормальным расстоянием между ними. Просвет равномерный, соответствует отделам толстой кишки. Петли подвижны и смещаемы. Тонус кишки

нормальный. В дистальной трети восходящей ободочной кишки визуализируется анастомоз. Свободно проходим, область анастомоза без патологических изменений. В прямой кишке определяется умеренная очаговая гиперемия слизистой оболочки. Анальный канал: на 3, 7, 11 часах внутренние геморроидальные узлы до 0,3 см в диаметре, мягкие, синюшного цвета. Заключение: оперированная толстая кишка. Признаки проктита. Внутренний геморрой.

Таким образом, в данном клиническом случае можно сделать вывод об излечении абдоминального актиномикоза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актиномикоз отличается многообразием локализаций и клинических проявлений, следовательно, сложностью дифференциального диагноза и поздней диагностикой. В практике врачей различных специальностей актиномикоз встречается и составляет от 2,5 % до 10,0 % всех хронических гнойных поражений различной локализации [5].

Висцеральные формы заболевания при поздней диагностике сопровождаются в 70–80 % случаев присоединением бактериальной флоры, нарушением функции пораженных органов, развитием анемии, интоксикации и амилоидоза. Заболевание поражает людей трудоспособного возраста, длится годами и наносит значительный ущерб их здоровью, а также социальный и экономический ущерб [6].

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Курбатова И. В., Плахотная Г. А. «Нетипичный» актиномикоз – микробиологические аспекты и клинические проявления // Лечащий врач: электрон. науч. журн. 2008. № 5. URL: <https://amp.lvrach.ru/2008/05/5157391/> (дата обращения: 28.10.2019).
2. Бурова С. А. Совершенствование диагностики и лечения актиномикоза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. 42 с.
3. Аравийский Р. А., Клишко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб. : Дом СПб МАПО, 2004. С. 162–165.
4. Шлегель Т. Общая микробиология. М., 1980. 594 с.
5. Журавель Р. В. Комбинированное лечение актиномикоза перианальной и крестцово-копчиковой областей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2013. 18 с. URL: <https://www.dissercat.com/> (дата обращения: 28.10.2019).
6. Бурова С. А., Курбатова И. В. Диагностика и лечение актиномикоза // Международный журнал медицинской практики : электрон. науч. журн. URL: <https://www.mediasphera.ru/journals/mjimp/2000/6/r6-00-16.htm> (дата обращения: 28.10.2019).

### REFERENCES

1. Kurbatova I. V., Plahotnaya G. A. "Netipichnyj" aktinomikoz – mikrobiologicheskie aspekty i klinicheskie proyavleniya // Lechashchij vrach : Electronic Journal. 2008. No. 5. URL: <https://amp.lvrach.ru/2008/05/5157391/> (accessed: 28.10.2019). (In Russian).
2. Burova S. A. Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya aktinomikoza : Extended Abstract of Can. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 1993. 42 p. (In Russian).
3. Aravijskij R. A., Klimko N. N., Vasileva N. V. Diagnostika mikozov. Saint Petersburg: Dom SPbMAPO, 2004. P. 162–165. (In Russian).
4. Shlegel T. Obshchaya mikrobiologiya. Moscow, 1980. 594 p. (In Russian).
5. Zhuravel R. V. Kombinirovannoe lechenie aktinomikoza perianal'noj i krestcovo-kopchikovej oblastej : Extended Abstract of Can. Sci. Dissertation (Medicine). Stavropol., 2013. 18 p. URL: <https://www.dissercat.com/> (accessed: 28.10.2019). (In Russian).
6. Burova S. A., Kurbatova I. V. Diagnostika i lechenie aktinomikoza // Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki : Electronic Journal. URL: <https://www.mediasphera.ru/> (accessed: 28.10.2019). (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Граудина Виктория Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru

**Дрожжина Наталья Петровна** – заведующая гастроэнтерологическим отделением, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: drozhzhinagastro@yandex.ru

**Куцирь Инна Васильевна** – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: Inna.k.v985@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Viktoriya E. Graudina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru

**Natalya P. Drozhzhina** – Gastroenterologist, Head, Gastroenterological Department, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: drozhzhinagastro@yandex.ru

**Inna V. Kutsyr** – Gastroenterologist, Gastroenterological Department, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: Inna.k.v985@mail.ru



# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. Ю. Добрынина, Е. Н. Конченкова*

*Сургутский государственный университет, Сургут, Россия*

**Цель** – провести анализ отечественных и зарубежных клинических рекомендаций и исследований для обобщения установленных стратегий и новых методов лечения гестационного сахарного диабета. **Материал и методы.** Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций, рандомизированных контролируемых исследований, клинических рекомендаций за последние 7 лет из различных источников. **Результаты.** В обзоре представлено современное состояние различных подходов и методов лечения гестационного сахарного диабета. Модификация образа жизни, коррекция питания и инсулинотерапия остаются основными методами коррекции нарушений углеводного обмена во время беременности. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения безопасности и эффективности пероральных сахароснижающих препаратов у этой когорты пациенток.

**Ключевые слова:** диабет, беременность, гестационный сахарный диабет, образ жизни, ожирение, инсулинотерапия, метформин, глибурид.

**Шифр специальности:** 14.01.01 – Акушерство и гинекология;

14.03.03 – Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Конченкова Елена Николаевна, e-mail: een79@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире актуальна проблема повышения уровня глюкозы крови у женщин во время беременности. По оценкам Международной федерации диабета (IDF), каждый шестой живорожденный ребенок (16,8 %) испытывал гипергликемию внутриутробно [1]. При этом большинство случаев связаны с гестационным сахарным диабетом (ГСД). По данным международных исследований, около 10–17 % всех беременностей осложняются ГСД, и наблюдается тенденция к повсеместному росту заболеваемости.

Распространенность ГСД значительно варьируется в зависимости от частоты сахарного диабета (СД) 2-го типа в популяции и используемой системы скрининга, а также принятых критериев диагностики [1–3]. По данным федерального регистра СД, в Российской Федерации на 1 января 2019 г. состояли на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1 % населения), из них: 92 % (4,2 млн) – СД 2-го типа; 6 % (256 тыс.) – СД 1-го типа; 2 % (90 тыс.) – другие типы СД, в том числе 8 006 человек с ГСД [4].

## MODERN VIEW ON THE TREATMENT PROBLEM OF GESTATIONAL DIABETES

*L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, I. Yu. Dobrynina, E. N. Konchenkova*

*Surgut State University, Surgut, Russia*

**The aim** of the study is to analyze modern approaches to the treatment of gestational diabetes mellitus. **Material and methods.** The analysis of domestic and foreign publications, randomized controlled trials, and clinical practice guidelines for the last 7 years from various sources is conducted. **Results.** The review presents the current state of various approaches and methods of treatment for gestational diabetes mellitus. Lifestyle modification, dietary intervention and insulin therapy remain the main correction methods of carbohydrate metabolism disorders during pregnancy. Further research is needed to clarify the safety and efficacy of oral antihyperglycemic medications for female patients of this cohort.

**Keywords:** diabetes, pregnancy, gestational diabetes mellitus, lifestyle, obesity, insulin therapy, metformin, glyburide.

**Code:** 14.01.01 – Obstetrics and Gynaecology;

14.03.03 – Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Elena N. Konchenkova, e-mail: een79@yandex.ru

Диабет во время беременности ассоциирован с краткосрочными и долгосрочными неблагоприятными последствиями для матери и ребенка. Все типы диабета связаны с повышенным риском гипертонических расстройств во время беременности, макросомии плода, неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности, метаболических нарушений у детей в течение жизни [1–2].

Цель лечения диабета во время беременности заключается в том, чтобы снизить вероятность акушерских и перинатальных осложнений, а также отдаленных метаболических нарушений у матери и ребенка. Варианты лечения варьируются в зависимости от типа диабета, заключаясь в коррекции образа жизни и питания, назначении лекарственной терапии [2, 4].

Инсулинотерапия (ИТ) рассматривается как оптимальный и наиболее изученный вариант лечения беременных с ГСД, но вместе с тем имеет ряд ограничений, связанных с необходимостью обучения пациенток и частого динамического наблюдения, низкой комплаентностью вследствие многократных инъекций и измерений гликемии, а также риском гипогликемии. Инсулинорезистентность, свойственную беременности, возможно преодолевать с помощью инсулиносенситайзеров, в частности препаратов метформина [5–6].

Несмотря на продолжающиеся в течение десятилетий исследования по лечению диабета во время беременности, до настоящего времени не существует единого международного алгоритма ведения таких пациенток. На данный момент отсутствуют долгосрочные доказательства безопасности приема оральных противодиабетических средств, но в ряде стран их используют в качестве вспомогательной терапии ГСД. Например, глибурид был признан на V Международном семинаре-конференции по гестационному сахарному диабету, а в 2013 году метформин и глибурид были включены в руководство Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) и практический бюллетень Американского общества акушеров и гинекологов (ACOG). Возможно, изменения фенотипа популяции привели к ограниченной эффективности различных методов лечения. Тем не менее подходы к лечению беременных женщин с диабетом должны быть индивидуализированы и обоснованы с позиции доказательной медицины, чтобы сохранить здоровье матери и ребенка [5, 7].

**Цель** – провести анализ отечественных и зарубежных клинических рекомендаций и исследований для обобщения установленных стратегий и новых методов лечения гестационного диабета.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций, включая рандомизированные контролируемые исследования, посвященные проблеме ГСД за последние 7 лет из различных источников, включая ClinicalTrials.gov, PubMed и Cochrane Database of Systematic Reviews. Были использованы клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), эндокринологов, Международной федерации диабета (IDF), Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), Американского общества акушеров и гинекологов (ACOG), Американской ассоциации диабета (ADA), Общества акушеров-гинекологов Канады (SOGC), Национального института

охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), Европейской ассоциации перинатальной медицины (EAPM), Австралийского и Новозеландского королевского общества акушеров и гинекологов (RANZCOG), Международного общества матери и плода (SMFM), Международной ассоциации групп по исследованию диабета при беременности (IADPSG). Для поиска литературы использовали термины: диабет во время беременности, гестационный диабет, диета и диабет во время беременности, изменение образа жизни и диабет во время беременности, физические упражнения и диабет во время беременности, ожирение и диабет во время беременности, глибурид (глибенкламид) во время беременности, метформин и беременность, инсулинотерапия во время беременности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность ГСД требует тщательного анализа доступных и безопасных методов лечения этого заболевания. Основным препятствием является отсутствие международного консенсуса относительно подходов к диагностике и ведению женщин с ГСД. Целью лечения диабета во время беременности является минимизация отрицательных эффектов гипергликемии. Физиологические изменения беременности проявляются прогрессирующей инсулинорезистентностью, увеличением массы тела и композиционным изменением состава тела. Каждое из этих изменений может повлиять на успех в достижении терапевтических целей лечения диабета [5, 7].

**Модификация образа жизни.** Модификация образа жизни включает диету, физические упражнения и коррекцию массы тела – это лечение первой линии у женщин с ГСД. Консультирование по питанию и физической активности должно быть первичным инструментом в лечении ГСД. Женщины с ГСД должны получать практические знания по вопросам рационального питания для осознанного выбора правильного количества и качества потребляемой пищи и уровня физической активности. Во время беременности следует рекомендовать продолжать вести такой же здоровый образ жизни после родов с целью уменьшения в будущем риска метаболических расстройств и заболеваний сердечно-сосудистой системы [4, 7].

Рекомендации по прибавке веса должны учитывать исходный индекс массы тела. Физические упражнения могут улучшить толерантность к глюкозе во время беременности у женщин с ГСД, ACOG и ADA рекомендуют их как полезный вспомогательный метод. Рекомендованы аэробные дозированные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне, аквааэробика, стретчинг, йога и пилатес в модифицированной форме (за исключением упражнений, затрудняющих венозный возврат к сердцу), скандинавская ходьба (уровень доказанности А) [2, 4, 7]. 30 минут физической активности способны снизить уровень глюкозы у женщин с ГСД до 1,3 ммоль/л [8]. Недавно проведенный метаанализ показал, что физическая активность при беременности оказывает небольшой защитный эффект против развития ГСД [9]. Несколько небольших исследований, проведенных среди женщин с ГСД, которые в прошлом вели сидячий образ жизни, показали, что регулярные аэробные упражнения снижают уровень глюкозы натощак и после еды. Женщинам следует советовать про-

водить мониторинг активности плода и уровня глюкозы до и после упражнений. Регулярная физическая активность помогает беременным женщинам поддерживать физическую тренированность, контролировать массу тела, улучшает их психологическое благополучие, а также снижает риск ГСД при ожирении. Показано, что увеличение физической активности после родов среди женщин с ГСД в анамнезе связано со снижением риска прогрессирования СД 2-го типа [10].

Лечебное питание для оптимизации гликемического контроля должно быть основано на индивидуальных и культурных пищевых привычках, физической активности, измерениях уровня глюкозы и ожидаемых физиологических последствиях беременности для женщины и ее ребенка. Цели диеты при ГСД: снижение инсулинорезистентности, достижение тощаковой и постпрандиальной нормогликемии, обеспечение адекватных потребностей матери и плода, избегание кетонурии и кетонемии, нормальная прибавка массы тела во время беременности, профилактика макросомии плода. Во время беременности не рекомендуется низкокалорийная диета (менее 25 ккал/сут фактического веса или менее 1200–1600 ккал/сутки). «Голодная» кетонурия (повышение уровня  $\beta$ -гидроксibuтирата) у матери в третьем триместре может привести к интеллектуальному дефициту у потомства [2, 4, 7].

Согласно российским рекомендациям, при ГСД рекомендуется питание с полным исключением легкоусвояемых углеводов с высоким и средним гликемическим индексом (ГИ) и ограничением жиров с равномерным распределением суточного объема пищи на 4–6 приемов (уровень доказанности А). Рекомендованное количество углеводов – 175 г для адекватного обеспечения потребностей матери и плода или не менее 40 % от расчетной суточной калорийности питания под контролем гликемии и кетоновых тел в моче. При появлении кетонурии рекомендовано увеличить количество разрешенных углеводов. Углеводы распределяются на 3 основных приема пищи и 2–3 перекуса в день. Каждый прием пищи должен содержать медленно усваиваемые углеводы, белки, моно- и полиненасыщенные жиры, пищевые волокна. Суточное количество пищевых волокон должно быть не менее 28 грамм суммарно из клетчатки, разрешенных овощей, фруктов, листовых салатов, злаковых и отрубей. Не рекомендуется использовать фруктозу в качестве сахарозаменителя у беременных. Несмотря на то, что фруктоза имеет низкий ГИ и ее метаболизм не зависит от количества инсулина, она почти полностью метаболизируется печенью с последующей конверсией в глюкозу, гликоген, лактат и жир, способствует большой прибавке массы тела [2, 4, 5].

Около трети или половина женщин с гестационным диабетом могут достичь оптимального гликемического профиля только с помощью диеты, но оптимальный вариант диеты у беременных с диабетом обсуждается. ACOG предлагает вариант низкоуглеводной диеты, тогда как ADA и V Международный симпозиум по гестационному сахарному диабету не рассматривают конкретные рекомендации по диете или макроэлементам для женщин с диабетом из-за отсутствия адекватных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Диета с низким уровнем простых углеводов (33–40 % калорий), как полагают, ограничивает уровень постпрандиальной глюкозы и связанный с ним риск макросомии плода. Однако этот вариант требует увеличения

количества жиров в диете, что может способствовать инсулинорезистентности и привести к ожирению, печеночному стеатозу и метаболическому синдрому у потомства, что доказано в моделях на животных. Уровень триглицеридов и свободных жирных кислот в материнской крови является сильным предиктором избыточного отложения жировой ткани у плода, поэтому низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров может иметь неблагоприятные последствия [5, 7, 8].

Недавние РКИ у женщин с гестационным диабетом показали, что диета, содержащая сложные углеводы и клетчатку, низкий уровень простых углеводов (низкий ГИ) и меньшее количество насыщенных жиров, может быть эффективна для снижения постпрандиальной гипергликемии, предотвращая инсулинорезистентность и избыточный рост плода [11]. В недавнем перекрестном пробном исследовании 16 беременным женщинам с ГСД была предложена диета со сложными углеводами (60 %), диета с низким содержанием жира (25 %) или обычная низкоуглеводная диета (40 % калорий), но с более высоким содержанием жира (45 % калорий). Диета из сложных углеводов привела к хорошим целевым значениям гликемии, показателям площади под кривой для 24-часовой глюкозы [12]. Однако в отдельном пробном исследовании у 12 женщин с ГСД, которые соблюдали сложноуглеводную диету и диету с употреблением клетчатки в течение семи недель, уровень постпрандиальных свободных жирных кислот был на 20 % ниже, меньше выражены инсулинорезистентность во время беременности и частота макросомии плода, хотя эти различия не были статистически значимыми [13]. Эти выводы предполагают, что диета из сложных углеводов с низким содержанием жиров может быть более приемлемой. Систематический обзор и метаанализ показывают, что меры по коррективке режима питания во время беременности безопасны и потенциально экономически эффективны, однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального варианта диеты, особенно для женщин с ожирением или прегестационным диабетом [5, 11, 13].

**Инсулинотерапия.** Невозможность достижения целевых уровней гликемии в течение 1–2 недель самоконтроля при адекватном соблюдении диеты требует назначения инсулинотерапии. Инсулин является предпочтительным методом лечения прегестационного диабета до беременности – несколько профессиональных сообществ, в том числе и в нашей стране, одобрили его как терапию первой линии при ГСД (уровень доказанности А). Тип инсулина, сроки введения и частота основаны на индивидуальных уровнях гликемии. Для стимуляции физиологической секреции инсулина в течение дня целесообразно сочетать быстродействующий инсулин с инсулином средней продолжительности или длительного действия. При повышении гликемии выше целевого уровня через 1 час после начала приема пищи назначается терапия инсулином короткого или ультракороткого действия, при повышении гликемии натошак выше целевого уровня – инициация терапии инсулином длительной/средней продолжительности действия. При выявлении манифестного СД – инициация базис-болюсной инсулинотерапии. При выявлении ультразвуковых признаков диабетической фетопатии рекомендуется немедленная коррекция питания, дополнительный контроль гликемии через 2 часа от начала приема пищи (целевой уровень менее 6,7 ммоль/л) с целью выявления возможного смеще-



ния пиков гипергликемии при употреблении большого количества жира и белка и рассмотрения вопроса о назначении прандиального инсулина при обнаружении гипергликемии [2, 4, 5, 7].

Во время беременности могут применяться генно-инженерные инсулины человека, но в настоящее время с целью лучшего контроля гликемии более предпочтительными являются аналоговые препараты. Безопасность и эффективность во время беременности аналогов инсулина ультрадлительного действия, таких как гларгин и детемир, и ультракороткого действия – лизпро и аспарт – были продемонстрированы в рандомизированных исследованиях [7, 14].

На настоящий момент недостаточно данных о новых аналогах инсулина, об использовании во время беременности инсулина Туджео®, Басалгар® или лизпро-200 МЕ/мл. Результаты исследований по инсулину деглюдек будут опубликованы в 2020 г. [2, 15].

Современным перспективным направлением в лечении ГСД является помповая инсулиноterapia (ПИ) – способ инсулинотерапии, осуществляемый путем непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью индивидуального носимого дозатора (помпы). Устройства ПИ могут быть запрограммированы для обеспечения различных базальных и болюсных концентраций инсулина в разное время в течение дня без резких изменений и дополнительных инъекций. Вне беременности преимущества ПИ по сравнению с многократными инъекциями инсулина (МИИ) включают более низкие уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c), снижение вариабельности и концентрации глюкозы в крови, меньшее количество эпизодов гипогликемии, снижение общей суточной дозы инсулина и более свободный образ жизни. Доказана эффективность и безопасность ПИ во время беременности при условии правильного использования метода (уровень доказанности А) [7]. Ретроспективное исследование оценило две сопоставимые группы женщин с диабетом 1-го типа, из которых 100 женщин использовали ПИ и 44 женщины – МИИ. Метаболический профиль оценивался по измерениям HbA1c в каждом триместре, его показатели были улучшены во время беременности в обеих группах, но целевые уровни были достигнуты раньше (во втором триместре по сравнению с концом беременности) среди участников, использующих ПИ. При родах пациенты, использу-

ющие ПИ, имели достоверно более низкие уровни HbA1c и нуждались в меньшем количестве инсулина. Однако материнские и неонатальные исходы не различались [7, 16].

Последующие исследования изучали сочетанное применение ПИ и непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Исследование CONCEPTT стратифицировало женщин по методу инъекций инсулина (ПИ или МИИ) и обнаружило, что при НМГ ниже частота встречаемости гипергликемии, изменчивость уровня гликемии за сутки и лучше уровни HbA1c для ПИ и МИИ [17]. Кроме того, инсулиновые помпы, дополненные датчиком НМГ, были разработаны для интеграции НМГ и технологии инсулиновой помпы в реальном времени. В двух последних систематических обзорах не было доказательств преимущества препаратов инсулина, или режимов его дозирования, или постоянного или прерывистого мониторинга гликемии [18, 19]. Крупных рандомизированных исследований по выбору мониторинга гликемии во время беременности нет, поэтому для сокращения материнских и младенческих рисков необходимы дальнейшие исследования по выяснению преимуществ сочетания ПИ и НМГ с другими методами лечения.

**Метформин.** Метформин является бигуанидом, который снижает синтез глюкозы в печени, уменьшает абсорбцию глюкозы в кишечнике и увеличивает периферическую абсорбцию глюкозы в мышцах и адипоцитах. Метформин представляет собой гидрофильное соединение с низкой молекулярной массой и низкой связывающей способностью к белкам плазмы, степень прохождения трансплацентарного барьера, вероятно, зависит от дозы. Метформин не влияет на поглощение или транспорт глюкозы плацентой [6].

Согласно исследованиям, концентрации метформина в пуповинной крови варьируются от 50 % до 100 % от концентрации в крови матери и могут быть даже выше, чем в материнской. Это является главной причиной того, что в России, как и во многих странах мира, сахароснижающие препараты запрещены во время беременности (уровень доказанности В) [2, 4, 6].

В таблице приведено резюме исследований, которые сопоставляли терапию метформином и инсулином во время беременности, крупнейшим из которых остается РКИ MIG (Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes), сравнивающее метформин с инсулинотерапией при лечении ГСД [5–6].

Таблица

**Результаты сравнения метформина и инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете по результатам крупнейших рандомизированных контролируемых исследований [6]**

Автор	Год	Регион	Кол-во пациентов	Результаты сравнения групп на метформине и на инсулине
Rowan J. A. et al. (MIG study)	2008	Австралия, Новая Зеландия	733	На метформине реже гипогликемия ( $p < 0,01$ ), но чаще преждевременные роды ( $p < 0,05$ ). Метформин в 46 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Niromanesh S. et al.	2012	Иран	160	На метформине меньше материнский набор массы тела и меньше антропометрические данные у новорожденных



Hassan J. A. et al.	2012	Пакистан	150	Вес при рождении одинаков, но на метформине макросомия реже ( $p < 0,05$ ), реже необходимость в реанимационных мероприятиях
Tertti K. et al.	2013	Финляндия	217	Разницы в исходах нет. Метформин в 20,9 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Spaulonci C. P. et al.	2013	Бразилия	94	В группе метформина ниже уровень базальной и постпрандиальной гликемии ( $p < 0,05$ ); меньше набор массы тела у матери ( $p < 0,01$ ); реже неонатальная гипогликемия ( $p < 0,05$ ). Метформин в 26,8 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Ainuddin J. et al.	2015	Пакистан	150	В группе метформина меньше набор массы тела у матери ( $p < 0,01$ ), реже преэклампсия, ниже масса тела при рождении ( $p < 0,01$ ), лучше неонатальные прогнозы. Метформин в 42,7 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Beyuo T. et al.	2015	Африка	104	В группе метформина ниже уровень постпрандиальной гликемии ( $p < 0,01$ ).

В исследовании MIG уровень гликемии был сопоставим в обеих группах, но 46 % женщин в группе с метформинотерапией нуждались в дополнительных инъекциях инсулина. Показатели неонатальной заболеваемости между группами были сопоставимы, но лечение метформинотерапией было связано с меньшим количеством случаев тяжелой неонатальной гипогликемии. Напротив, метформин чаще был связан с преждевременными родами (12,1 % vs 7,6 %;  $p = 0,04$ ). Важно отметить, в группе метформина отмечена хорошая комплаентность, причем 76,6 % женщин предполагали, что выберут метформин в последующей беременности по сравнению с 27,2 % женщин, предпочитающих инсулин. В целом исследование достоверно показало эквивалентность метформина с инсулином по безопасности при анализе краткосрочных материнских и неонатальных рисков [5–7].

Несколько систематических обзоров и метаанализов сравнивали исходы беременности у женщин, получавших метформин и инсулин либо глибурид. Результаты метаанализов отличались, вероятно, из-за их различий подходов, использования сведений из неопубликованных исследований, возможного включения в анализ женщин с СД 2-го типа. Систематический обзор M. Balsells с соавт. [20] обнаружил, что метформин был связан с меньшей прибавкой веса за беременность, улучшенными результатами постпрандиальной гликемии и меньшим количеством случаев тяжелой неонатальной гипогликемии, но с большей частотой встречаемости преждевременных родов. Напротив, недавний сетевой метаанализ девяти опубликованных и неопубликованных исследований показал, что риск макросомии, госпитализации в палату интенсивной терапии, гипогликемии новорожденных, преэклампсии был, по сравнению с инсулином, ниже у женщин, принимавших метформин. Авторы не обнаружили различий в частоте преждевременных родов и сделали вывод, что метформин, по сравнению с инсулином или глибуридом, может быть наиболее приемлемым в лечении [21]. Другой метаанализ, который

включал 16 исследований женщин с ГСД или СД 2-го типа, не выявил различий в показателях преждевременных родов [22]. Касательно ГСД вопросы макросомии, преждевременных родов еще обсуждаются, учитывая, что преждевременные роды связаны с долгосрочными последствиями для здоровья. Редкое использование метформина обусловлено вопросами его дозирования, почечного клиренса и связанной с ним модификации дозирования [6].

Исследование J. Ainuddin и его коллег [23] по применению метформина для лечения диабета 2-го типа обнаружило, что значительная часть женщин нуждалась в инсулине, но использование метформина ассоциировалось с меньшим количеством применения инсулина и меньшей прибавкой веса за беременность. Метформин был связан с низкой частотой гипертензивных расстройств во время беременности, но большей вероятностью рождения детей с гипотрофией. Дополнительное исследование M. I. Ibrahim и его коллег [24] обнаружило, что добавление метформина к терапии инсулином снижало риск гипогликемии новорожденных у женщин с ГСД или диабетом 2-го типа.

Проведено несколько исследований применения метформина у женщин с ожирением без диабета для снижения риска развития макросомии плода. В исследовании EMPWaR C. Chiswick и соавт. [25] изучали применение метформина или плацебо у 449 беременных женщин с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе и не обнаружили существенной разницы в массе плода между группами. Метформин также оценивали в исследовании 400 женщин с ожирением (индекс массы тела  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>) без диабета, которые принимали метформин или плацебо. Метформин не влиял на показатели массы тела при рождении, но был связан с меньшей прибавкой веса за беременность и более низкой распространенностью преэклампсии. Метформин снижает секрецию растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и растворимого эндоглина. Он также может уменьшить эндотелиальную дисфункцию, вызывает вазодилатацию и индуцирует ангио-

генез, что подтверждает возможность метформина предупредить преэклампсию [6, 26].

В дополнение к свойствам снижения уровня гликемии метформин ингибирует пролиферацию раковых клеток путем подавления секреции митохондриальных метаболических промежуточных продуктов, необходимых для роста клеток, а также приводит к снижению синтеза белков клеточной пролиферации. Эти действия метформина вызвали интерес к потенциальному краткосрочному и долгосрочному влиянию препарата на дальнейшее развитие ребенка. Дети в возрасте 2 лет, чьи матери принимали метформин в ходе исследования MiG, имели большую окружность плеча и больший объем подкожной складки и бицепса по сравнению с младенцами, чьи матери получали лечение только инсулином. Однако не было никаких различий в общей жировой массе, процентного жира тела или окружности талии. Авторы предположили, что метформин привел к более благоприятному перераспределению жира с отложением его по периферии и в меньшей степени висцерально, но имеются указания, что не все дети подвергались оценке биометрического состава тела и нет различий в окружности талии между группами [5, 6].

Еще одно исследование оценки здоровья 211 детей из исследования MiG не обнаружило существенных различий в неврологическом и психомоторном развитии между теми, кто принимал и не принимал метформин. Последующее финское РКИ, сравнивающее группы принимавших метформин и инсулин, выяснило, что дети, подвергшиеся воздействию метформина во время беременности, имели значительно большую массу тела в течение 12 месяцев и большую массу к 18 месяцам, несмотря на сравнимую массу тела при рождении. Хотя исследование было небольшим (93 ребенка), между двумя группами не было различий в моторном, социальном и языковом развитии [27]. Недавно опубликованное исследование, оценивающее 4-летних детей женщин с синдромом поликистозных яичников, которые принимали метформин или плацебо, показало, что антенатальное воздействие метформина привело к увеличению индекса массы тела и частоты ожирения среди детей в группе, подвергшейся воздействию метформина [28].

Имеются указания на возможное влияние метформина на снижение секреции тестостерона в человеческих и мышинных тестикулярных клетках *in vitro*. Пока неясно, можно ли экстраполировать полученные результаты на людей, для этого требуются намного более отдаленные исследования половой функции у мальчиков, матери которых получали метформин во время беременности. До настоящего момента не проводилось долгосрочных исследований здоровья детей на этапах их дальнейшего развития [6, 29].

#### **Препараты сульфонилмочевины. Глибурид.**

Препараты сульфонилмочевины представляют собой стимуляторы секреции инсулина, которые связываются с рецепторами сульфонилмочевины-1 (SUR1), чувствительных к АТФ-зависимым калиевым каналам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что вызывает закрытие канала и приводит к увеличению секреции инсулина. Все препараты из этой группы в той или иной степени повышают чувствительность периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, к действию инсулина и улучшают усвоение глюкозы клетками. Глибурид метаболизируется в печени и по-

ступает в кровь матери через трансплацентарный барьер по градиенту концентрации [5].

В мире в ряде стран глибурид используется преимущественно для лечения женщин с ГСД. В 2005 г. было проведено исследование 404 женщин с ГСД, принимавших инсулин или глибурид, в котором обнаружили сходные уровни гликемии и неонатальные исходы. Еще одно преимущество заключалось в том, что только 4 % женщин, которые принимали глибурид, были необходимы дополнительные инъекции инсулина. Во время исследования трансплацентарной перенос глибурида считался минимальным, хотя недавние исследования показали, что концентрация глибурида в пуповинной крови составляет 50–70 % от концентрации в крови матери. В крупном общенациональном ретроспективном когортном исследовании в США, в которое были вовлечены 10 778 женщин, получавших лекарственную терапию при ГСД, использование глибурида возросло с 7,4 % в 2000 г. до 64,5 % в 2011 г. [5, 7].

Ретроспективное когортное исследование, сравнивающее исходы беременности 4 982 женщин, получавших глибурид, и 4 191 женщины, принимавшей инсулин, обнаружило, что лечение глибуридом связано с повышенным риском перевода в палату интенсивной терапии (ПИТ), респираторным дистресс-синдромом, гипогликемией, родовой травмой и макросомией. В исследовании не хватало данных о гликемическом контроле и индексе массы тела матери [30]. Метаанализ M. Balsells с соав. [20] показал, что у женщин, получавших глибурид, новорожденные имели более высокую массу тела при рождении (в среднем на 100 г), чем у матерей, получавших инсулин; также у них чаще встречалась макросомия и неонатальная гипогликемия. Средний показатель неэффективности лечения среди женщин с глибуридом составил 6,4 %. Оба исследования и метаанализы РКИ ставят вопросы о возможности использования глибурида. Самое большое на сегодняшний день исследование предполагает, что до тех пор, пока в группах исследования гликемический контроль сопоставим в обеих группах, их результаты также будут схожи [5].

Несколько факторов были связаны с отказом от лечения глибуридом, включая уровень глюкозы в плазме натощак (глюкоза выше 6,1 ммоль/л), возраст матери, многоплодную беременность и диагностику гестационного диабета до 25 недель. Но на сегодняшний день существует ограниченное количество данных о показаниях для лечения глибуридом, а также схемах дозирования. Эффективность глибурида при беременности связана с изменениями в метаболизме лекарственных средств, а также, вероятно, недостаточной дозировкой, используемой в некоторых исследованиях [5].

Одной из важных проблем, связанных с использованием глибурида, является отсутствие информации о его долгосрочном влиянии на детей, которые подвергались воздействию препарата внутриутробно, и этот вопрос остается актуальным, учитывая, что глибурид проникает через плаценту. Недавние данные свидетельствуют, что глибурид повышает экспрессию плацентарного глюкозного транспортера типа 1 (GLUT1), что может увеличить концентрацию глюкозы в крови плода. Пока остается неизвестным, повышает ли использование глибурида риск развития макросомии плода независимо от уровня гликемии [5, 31].

**Новые методы лечения.** Для снижения риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с ГСД исследовалась нутритивная поддержка мио-инозитолом. Предполагается, что мио-инозитол имеет сложную фармакокинетику, которая приводит к внутриклеточному переходу глюкозы, а затем синтезу жирных кислот. Введение мио-инозитола на 12–13-й неделе беременности снижало вероятность ГСД в таких группах риска, как женщины с ожирением и склерополикистозными яичниками (СПКЯ) [32]. Исследования у женщин с другими факторами риска ГСД показали неоднозначные результаты, в том числе отсутствие эффекта применения мио-инозитола у беременных женщин с наследственной отягощенностью по СД [5, 33].

Вне беременности обструктивное апноэ (ОА) во время сна было связано с усилением воспалительных и окислительных стрессовых реакций, повреждением эндотелия и метаболическими расстройствами. Ряд исследований оценивали связь между ОА и неблагоприятными исходами беременности. Частота ОА увеличивается соответственно сроку беременности и может быть выше у женщин с ГСД. ОА независимо ассоциировано с ГСД после корректировки по возрасту, индексу массы тела, хронической гипертензии и гестационной прибавке веса. Короткая продолжительность сна у женщин с ГСД была также связана с нарушением контроля гликемии [34]. В настоящее время продолжается экспериментальное исследование, оценивающее влияние непрерывного положительного давления в дыхательных путях на уровень гликемии при ГСД [5].

## ВЫВОДЫ

Для определения оптимального варианта диетотерапии при ГСД необходимы дальнейшие исследования, в том числе для уточнения, является ли диета из сложных углеводов и с низким содержанием жира более эффективной, чем низкоуглеводная диета.

Выбор лекарственных препаратов для лечения беременных всегда представляет сложную задачу, в основном вследствие морально-этических аспектов. В России и во многих других странах инсулин рассма-

тривается в качестве первой линии лечения ГСД. Доказана роль помповой инсулинотерапии в улучшении результатов течения беременности и перинатальных исходов у женщин с диабетом. Руководящие принципы лечения гестационного диабета в разных странах мира в настоящее время различаются, в частности в отношении использования пероральных средств, продолжается обсуждение возможности их использования при ГСД. Международное общество матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine – SMFM), Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE), Австралийское и Новозеландское королевское общество акушеров и гинекологов (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists – RANZCOG) одобрили использование метформина в качестве альтернативы инсулину для лечения ГСД. Однако имеющиеся данные о пероральных средствах ограничены, особенно в отношении долгосрочных влияний на плод. Необходимы дальнейшие исследования для определения безопасной и эффективной замены инсулина сахароснижающими препаратами. Использование метформина и глибурида, которые проходят через трансплацентарный барьер, вызывает опасения относительно потенциальных долгосрочных эффектов гиперинсулинемии у плода (глибурид) и изменения печеночного глюконеогенеза, чувствительности к инсулину, митохондриальной функции и стадии клеточной пролиферации (метформин).

Все руководства признают, что рекомендации по лечению диабета во время беременности в значительной степени основаны на исследованиях с небольшим размером выборки и недостаточным количеством доказательств уровня А. Мы надеемся, что проводимые в настоящее время и будущие исследования разъяснят потенциальную роль сахароснижающих средств и новых современных аналогов инсулина при лечении гестационного диабета.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015 provides the latest national, regional and global data on diabetes. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения: 21.04.2019).
2. Гестационный сахарный диабет : клинич. рекомендации МЗ РФ, 2016. 27 с.
3. Добрынина И. Ю., Карпин В. А. Заболеваемость сахарным диабетом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 51–55.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). М., 2019. 212 с.
5. Feghali M. N., Scifres C. M. Novel Therapies for Diabetes Mellitus in Pregnancy // BMJ. 2018. P. 362. DOI 10.1136/bmj.k2034.
6. Сазонова А. И., Есаян Р. М., Колегаева О. И., Гарданова Ж. Р. Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения геста-

## REFERENCES

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015 provides the latest national, regional and global data on diabetes. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed: 21.04.2019).
2. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: Practical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. 27 p. (In Russian).
3. Dobrynina I. Yu., Karpin V. A. Incidence of Diabetes in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra // Vestnik SurGU. Medicina. 2018. No. 1. P. 51–55. (In Russian).
4. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabe-tom / Eds. I. I. Dedova, M. V. Shestakovo, A. Iu. Maiorova. Is. 9. Moscow, 2019. 212 p. (In Russian).
5. Feghali M. N., Scifres C. M. Novel Therapies for Diabetes Mellitus in Pregnancy // BMJ. 2018. P. 362. DOI 10.1136/bmj.k2034.
6. Sazonova A. I., Esayan R. M., Kolegaeva O. I., Gardanova Z. R. Efficacy and Safety of Metformin for the Treatment of



- ционного сахарного диабета: современный взгляд на проблему // Сахарный диабет. 2016. № 19 (2). С. 164–170.
7. Hod M., Kapur A., Sacks D. A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care // *Int J Gynaecol Obstet*. 2015. No. 131. Suppl. I3. P. 173–211. DOI 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
  8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. No. 38. Suppl. 1. P. 8–16.
  9. Russo L. M., Nobles C., Ertel K. A., Chasan-Taber L., Witcomb B. W. Physical Activity Interventions in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 125 (3). P. 576–582.
  10. Bao W., Tobias D. K., Bowers K., Chavarro J., Vaag A., Grunnet L. G. et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors Associated with Risk of Progression from Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Cohort Study // *JAMA Intern Med*. 2014. No. 174 (7). P. 1047–1055.
  11. Moreno-Castilla C., Hernandez M., Bergua M. et al. Low-carbohydrate Diet for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2013. No. 36. P. 2233–2238.
  12. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A. et al. A Higher-complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: a Randomized Crossover Study // *Diabetes Care*. 2014. No. 37. P. 1254–1262.
  13. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A. et al. Women with Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-complex Carbohydrate/Low-fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: a Pilot Study // *Diabetes Care*. 2016. No. 39. P. 39–42.
  14. Toledano Y., Hadar E., Hod M. Safety of Insulin Analogues as Compared with Human Insulin in Pregnancy // *Expert Opin Drug Saf*. 2016. No. 15. P. 963–973.
  15. Milluzzo A., Tumminia A., Scalisi N. M., Frittitta L., Vigneri R., Sciacca L. Insulin Degludec in the First Trimester of Pregnancy: Report of Two Cases // *J Diabetes Investig*. 2017. DOI 10.1111/jdi.12721.
  16. Ranasinghe P. D., Maruthur N. M., Nicholson W. K. et al. Comparative Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs and Multiple Daily Injections in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *J Womens Health (Larchmt)*. 2015. No. 24. P. 237–249.
  17. Feig D. S., Donovan L. E., Corcoy R. et al. Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes (CONCEPTT): a Multicentre International Randomised Controlled Trial // *Lancet*. 2017. No. 390. P. 2347–2359.
  18. Moy F. M., Ray A., Buckley B. S., West H. M. Techniques of Monitoring Blood Glucose During Pregnancy for Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 6. DOI 10.1002/14651858.CD009613.pub3.
  19. O'Neill S. M., Kenny L. C., Khashan A. S., West H. M., Smyth R. M., Kearney P. M. Different Insulin Types and Regimens for Pregnant Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 2. DOI 10.1002/14651858.CD011880.pub2.
  20. Balsells M., García-Patterson A., Solà I., Roqué M., Gich I., Corcoy R. Glibenclamide, Metformin, and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ*. 2015. No. 350. DOI 10.1136/bmj.h102.
  7. Gestational Diabetes: a New Approach to the Problem // *Diabetes Mellitus*. 2016. No. 19 (2). P. 164–170. (In Russian).
  7. Hod M., Kapur A., Sacks D. A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care // *Int J Gynaecol Obstet*. 2015. No. 131. Suppl. I3. P. 173–211. DOI 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
  8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. No. 38. Suppl. 1. P. 8–16.
  9. Russo L. M., Nobles C., Ertel K. A., Chasan-Taber L., Witcomb B. W. Physical Activity Interventions in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 125 (3). P. 576–582.
  10. Bao W., Tobias D. K., Bowers K., Chavarro J., Vaag A., Grunnet L. G. et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors Associated with Risk of Progression from Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Cohort Study // *JAMA Intern Med*. 2014. No. 174 (7). P. 1047–1055.
  11. Moreno-Castilla C., Hernandez M., Bergua M. et al. Low-carbohydrate Diet for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2013. No. 36. P. 2233–2238.
  12. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A. et al. A Higher-complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: a Randomized Crossover Study // *Diabetes Care*. 2014. No. 37. P. 1254–1262.
  13. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A., et al. Women with Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-complex Carbohydrate/Low-fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: a Pilot Study // *Diabetes Care*. 2016. No. 39. P. 39–42.
  14. Toledano Y., Hadar E., Hod M. Safety of Insulin Analogues as Compared with Human Insulin in Pregnancy // *Expert Opin Drug Saf*. 2016. No. 15. P. 963–973.
  15. Milluzzo A., Tumminia A., Scalisi N. M., Frittitta L., Vigneri R., Sciacca L. Insulin Degludec in the First Trimester of Pregnancy: Report of Two Cases // *J Diabetes Investig*. 2017. DOI 10.1111/jdi.12721.
  16. Ranasinghe P. D., Maruthur N. M., Nicholson W. K. et al. Comparative Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs and Multiple Daily Injections in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *J Womens Health (Larchmt)*. 2015. No. 24. P. 237–249.
  17. Feig D. S., Donovan L. E., Corcoy R. et al. Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes (CONCEPTT): a Multicentre International Randomised Controlled Trial // *Lancet*. 2017. No. 390. P. 2347–2359.
  18. Moy F. M., Ray A., Buckley B. S., West H. M. Techniques of Monitoring Blood Glucose During Pregnancy for Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 6. DOI 10.1002/14651858.CD009613.pub3.
  19. O'Neill S. M., Kenny L. C., Khashan A. S., West H. M., Smyth R. M., Kearney P. M. Different Insulin Types and Regimens for Pregnant Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 2. DOI 10.1002/14651858.CD011880.pub2.
  20. Balsells M., García-Patterson A., Solà I., Roqué M., Gich I., Corcoy R. Glibenclamide, Metformin, and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ*. 2015. No. 350. DOI 10.1136/bmj.h102.



21. Farrar D., Simmonds M., Bryant M., et al. Treatments for Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ Open*. 2017. No. 7. DOI 10.1136/bmjopen-2016-015557.
22. Butalia S., Gutierrez L., Lodha A., Aitken E., Zakariasen A., Donovan L. Short- and Long-term Outcomes of Metformin Compared with Insulin Alone in Pregnancy: a Systematic Review and Meta-analysis // *Diabet Med*. 2017. No. 34. P. 27–36.
23. Ainuddin J. A., Karim N., Zaheer S., Ali S. S., Hasan A. A. Metformin Treatment in Type 2 Diabetes in Pregnancy: an Active Controlled, Parallel-group, Randomized, Open Label Study in Patients with Type 2 Diabetes in Pregnancy // *J Diabetes Res*. 2015. 11 p.
24. Ibrahim M. I., Hamdy A., Shafik A., Taha S., Anwar M., Faris M. The Role of Adding Metformin in Insulin-resistant Diabetic Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Arch Gynecol Obstet*. 2014. No. 289. P. 959–965.
25. Chiswick C., Reynolds R.M., Denison F. et al. Effect of Metformin on Maternal and Fetal Outcomes in Obese Pregnant Women (EMPOWaR): a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. No. 3. P. 778–786.
26. Syngelaki A., Nicolaides K. H., Balani J. et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus // *N Engl J Med*. 2016. No. 374. P. 434–443.
27. Ijäs H., Vääräsmäki M., Saarela T., Keravuo R., Raudaskoski T. A Follow-up of a Randomised Study of Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus: Growth and Development of the Children at the Age of 18 Months // *BJOG*. 2015. No. 122. P. 994–1000.
28. Hanem L. G. E., Stridsklev S., Júlíusson P. B. et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age; Follow-up of Two RCTs // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. No. 103. P. 1612–1621.
29. Tartarin P., Moison D., Guibert E. et al. Metformin Exposure Affects Human and Mouse Fetal Testicular Cells // *Hum Reprod*. 2012. No. 27 (11). P. 3304–3314.
30. Camelo Castillo W., Boggess K., Stürmer T., Brookhart M. A., Benjamin D. K. Jr., Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes with Glyburide vs Insulin in Women with Gestational Diabetes // *JAMA Pediatr*. 2015. No. 169. P. 452–458.
31. Díaz P., Dimasuay K. G., Koele-Schmidt L. et al. Glyburide Treatment in Gestational Diabetes is Associated with Increased Placental Glucose Transporter 1 Expression and Higher Birth Weight // *Placenta*. 2017. No. 57. P. 52–59.
32. D'Anna R., Di Benedetto A., Scilipoti A. et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 126. P. 310–315.
33. Farren M., Daly N., McKeating A., Kinsley B. Turner M. J., Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus with Antenatal Oral Inositol Supplementation: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2017. No. 40. P. 759–763.
34. Facco F. L., Parker C. B., Reddy U. M. et al. Association Between Sleep-disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus // *Obstet Gynecol*. 2017. No. 129. P. 31–41.
21. Farrar D., Simmonds M., Bryant M., et al. Treatments for Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ Open*. 2017. No. 7. DOI 10.1136/bmjopen-2016-015557.
22. Butalia S., Gutierrez L., Lodha A., Aitken E., Zakariasen A., Donovan L. Short- and Long-term Outcomes of Metformin Compared with Insulin Alone in Pregnancy: a Systematic Review and Meta-analysis // *Diabet Med*. 2017. No. 34. P. 27–36.
23. Ainuddin J. A., Karim N., Zaheer S., Ali S. S., Hasan A. A. Metformin Treatment in Type 2 Diabetes in Pregnancy: an Active Controlled, Parallel-group, Randomized, Open Label Study in Patients with Type 2 Diabetes in Pregnancy // *J Diabetes Res*. 2015. 11 p.
24. Ibrahim M. I., Hamdy A., Shafik A., Taha S., Anwar M., Faris M. The Role of Adding Metformin in Insulin-resistant Diabetic Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Arch Gynecol Obstet*. 2014. No. 289. P. 959–965.
25. Chiswick C., Reynolds R.M., Denison F. et al. Effect of Metformin on Maternal and Fetal Outcomes in Obese Pregnant Women (EMPOWaR): a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. No. 3. P. 778–786.
26. Syngelaki A., Nicolaides K. H., Balani J. et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus // *N Engl J Med*. 2016. No. 374. P. 434–443.
27. Ijäs H., Vääräsmäki M., Saarela T., Keravuo R., Raudaskoski T. A Follow-up of a Randomised Study of Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus: Growth and Development of the Children at the Age of 18 Months // *BJOG*. 2015. No. 122. P. 994–1000.
28. Hanem L. G. E., Stridsklev S., Júlíusson P. B. et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age; Follow-up of Two RCTs // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. No. 103. P. 1612–1621.
29. Tartarin P., Moison D., Guibert E. et al. Metformin Exposure Affects Human and Mouse Fetal Testicular Cells // *Hum Reprod*. 2012. No. 27 (11). P. 3304–3314.
30. Camelo Castillo W., Boggess K., Stürmer T., Brookhart M. A., Benjamin D. K. Jr., Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes with Glyburide vs Insulin in Women with Gestational Diabetes // *JAMA Pediatr*. 2015. No. 169. P. 452–458.
31. Díaz P., Dimasuay K. G., Koele-Schmidt L. et al. Glyburide Treatment in Gestational Diabetes is Associated with Increased Placental Glucose Transporter 1 Expression and Higher Birth Weight // *Placenta*. 2017. No. 57. P. 52–59.
32. D'Anna R., Di Benedetto A., Scilipoti A. et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 126. P. 310–315.
33. Farren M., Daly N., McKeating A., Kinsley B. Turner M. J., Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus with Antenatal Oral Inositol Supplementation: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2017. No. 40. P. 759–763.
34. Facco F. L., Parker C. B., Reddy U. M. et al. Association Between Sleep-disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus // *Obstet Gynecol*. 2017. No. 129. P. 31–41.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белоцерковцева Лариса Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр, Сургут, Россия.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

**Коваленко Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

**Добрынина Ирина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: diu\_surgut@mail.ru

**Конченкова Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: een79@yandex.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Larisa D. Belotserkovtseva** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre, Surgut, Russia.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

**Lyudmila V. Kovalenko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

**Irina Y. Dobrynina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: diu\_surgut@mail.ru

**Elena N. Konchenkova** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: een79@yandex.ru

# КИСТОГЕНЕЗ. КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА

Л. А. Наумова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – анализ современных представлений о пато- и морфогенезе, морфогенетических потенциях и значении для патологии феномена кистообразования. **Материал и методы.** Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, eLibrary, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска определялась фундаментальностью работ с приоритетом работ последних 7–10 лет. Используемые при поиске ключевые слова: кистогенез, пато- и морфогенез кистообразования, эпителиальный морфогенез, эпителиостромальные отношения. **Результаты.** В работах последних лет кистогенез рассматривается не только как важнейший феномен эпителиального морфогенеза, имеющий большое значение при физиологической и репаративной регенерации, но и как процесс, составляющий морфологическую сущность многих заболеваний (поликистоз почек, неопластические кисты центральной нервной системы и др.), а также как исход хронических процессов во многих органах, увеличивающий риск опухолевой трансформации. Все это определяет интерес как к механизмам образования кисты, так и к раскрытию биологических потенций этого процесса. Как важнейший морфогенетический механизм формирования кисты рассматриваются нарушения клеточной полярности и изменения качественного состава экстрацеллюлярного матрикса. В генезе кисты имеют значение как наследственные, так и приобретенные генные мутации, а также эпигеномные воздействия, обуславливающие нарушение эпителиостромальных отношений. Предполагается, что кистогенез ассоциируется с нарушениями в Wnt-пути – важнейшем сигнальном клеточном пути, который причастен как к развитию рака (в частности, рака желудка), так и к эмбриональному морфогенезу, формированию клеточной полярности и кистообразованию. Вместе с тем взаимодействие между многими сигнальными путями клетки при кистообразовании, а также связь кистогенеза с опухолевым ростом остаются пока неясными.

**Ключевые слова:** кистогенез, пато- и морфогенез кистообразования, эпителиальный морфогенез, эпителиостромальные отношения.

**Шифр специальности:** 14.03.03 – Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Наумова Людмила Алексеевна, e-mail: naumovala@yandex.ru

## CYSTOGENESIS: CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF PATHO- AND MORPHOGENESIS

L. A. Naumova

Surgut State University, Surgut, Russia

**The aim** of the study is to analyze modern ideas about patho- and morphogenesis, morphogenetic potencies and the significance of cyst formation for pathology. **Material and methods.** A literature search has been conducted using the following databases: CyberLeninka, eLIBRARY.RU, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. The search includes only fundamental works for the last 7–10 years. Keywords used in the search are cystogenesis, patho- and morphogenesis of cyst formation, epithelial morphogenesis, epithelial-stromal interactions. **Results.** In recent years, cystogenesis is viewed not only as the most important phenomenon of epithelial morphogenesis, which is of great importance in physiological and reparative regeneration but also as the process that makes up the morphological essence of many diseases (polycystic kidney disease, non-neoplastic cysts of the central nervous system, etc.), as well as the outcome of chronic processes in many organs, increasing the risk of tumour transformation. This determines the interest in both the mechanisms of cyst formation and the discovery of the biological potencies of the process. The disorder of cell polarity and changes in the qualitative composition of the extracellular matrix are considered the most important morphogenetic mechanism of cyst formation. In the genesis of cysts, both hereditary and acquired gene mutations are important, as well as epigenetic effects, causing a violation of epithelial-stromal interactions. It is believed that cystogenesis is associated with abnormalities in the Wnt-pathway, the most important signaling cell pathway, which is involved in the development of cancer (in particular, stomach cancer), and embryonic morphogenesis, the formation of cell polarity and cystogenesis. At the same time, the interaction between many signaling pathways of the cell in cyst formation, as well as the connection between cystogenesis and tumour growth, remains unclear.

**Keywords:** cystogenesis, patho- and morphogenesis of cyst formation, epithelial morphogenesis, epithelial-stromal interaction.

**Code:** 14.03.03 – Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Lyudmila A. Naumova, e-mail: naumovala@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Феномен кистообразования широко представлен среди формообразовательных процессов в эмбриогенезе (формирование бластоцисты из скопления бластомеров, формирование железистых структур) и относится к важнейшим процессам эпителиального морфогенеза, имеющим большое значение как при физиологической, так и при репаративной регенерации, обеспечивающей поддержание структурного гомеостаза эпителиальных тканей [1]. Кистообразование наблюдается в исходе различных патологических процессов во многих тканях (кистозная трансформация легких в исходе диффузных интерстициальных заболеваний, феномен тиреоидизации в почках в исходе хронических тубуло-интерстициальных заболеваний) и составляет структурную или морфологическую сущность многих заболеваний: ненеопластических поражений центральной нервной системы [2]; одонтогенных кист, нередко являющихся основой деструктивного процесса в челюстно-лицевом аппарате [3–4]; фиброзно-кистозной болезни молочных желез, развивающейся вследствие гормональных нарушений и изменений эпителиостромальных отношений [5]. Феномен кистообразования имеет место при хорошо известных генетических заболеваниях (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный поликистоз почек, печени), дифференцированных и недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани (кистозная дегенерация аорты при синдроме Марфана, кисты различной органной локализации и др.).

Морфогенетические потенции процесса кистообразования изучены мало, но отмечается увеличение частоты возникновения рака на фоне кистозной трансформации в различных органах. Так, частота развития рака легких на фоне их кистозной трансформации («сотовое легкое») в исходе диффузных интерстициальных заболеваний легких достигает 12,5 % [6]; малигнизация кистозных образований молочной железы наблюдается в 2–3 % случаев [7], при сложных кистах частота развития рака возрастает до 23–31 % [5]. Ряд работ свидетельствует о связи рака почки с процессом кистообразования в этом органе [8], а также о связи рака яичников с их эндометриоидными кистами [9]. Как известно, до 32 % всех полипов слизистой оболочки желудка – это кисты желез тела желудка; считается, что частота их увеличивается после 40 лет. Кисты желез слизистой оболочки определяются в 70 % желудков, оперированных по поводу рака, и в 43 % – по поводу язвенной болезни [10].

Наш интерес к процессу кистообразования и его морфогенетическим потенциям обусловлен высокой частотой обнаружения этого феномена при хронических процессах в слизистой оболочке желудка – хроническом атрофическом гастрите и раке желудка, ассоциированных и неассоциированных с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), наличие которой предопределяет иной характер эпителиальной подложки, или эпителиостромальных отношений [11–13].

**Цель** – анализ современных представлений о пато- и морфогенезе, морфогенетических потенциях и значении для патологии феномена кистообразования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, eLibrary, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска определялась фундаментальностью работ с приоритетом работ последних 7–10 лет. Используемые при поиске ключевые слова: кистогенез, пато- и морфогенез кистообразования, эпителиальный морфогенез, эпителиостромальные отношения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Современные представления о патогенетических механизмах кистообразования.** В настоящее время в качестве важнейшего молекулярного механизма кистообразования во многих тканях рассматривается нарушение апико-базиллярной клеточной полярности. Достигнут большой прогресс в определении многих генов и белков, ответственных за формирование и поддержание полярности, вместе с тем взаимодействие между многими сигнальными путями клетки остается пока неясным [14]. Экспериментально показано, что формирование кисты в пробирке из отдельных эпителиальных клеток зависит от влияния многих факторов роста – эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста бета и альфа (TGF $\beta$ , TGF $\alpha$ ) [15]. Дефекты клеточной полярности отмечаются у мышей с мутацией рецепторов Erb4, обладающих тирозинкиназной активностью и являющихся членами семьи рецепторов эпидермального фактора роста [14].

Установлено, что образование кисты тесно связано с характером эпителиальной подложки, или составом базальной мембраны, в норме характеризующейся содержанием коллагена IV типа, преобладанием ламинина, энтактина, что определяет апико-базиллярную полярность эпителиальных клеток. При кистообразовании, в частности в почечных канальцах, отмечается резкое снижение содержания в базальной мембране ламинина, исчезновение энтактина и витронектина и накопление фибронектина [16–17]. Последний в базальных мембранах почек обычно отсутствует, но при кистозной трансформации почечных канальцев содержание фибронектина в перитубулярной зоне резко возрастает. Накопление и отложение фибронектина способствует росту кисты, дополнительными факторами ее роста становятся снижение уровня ламинина и усиление апоптоза [16].

В эксперименте показано, что желудочные эпителиоциты имеют более выраженную тенденцию к кистообразованию при культивировании их у мышей p53-/- линии Gan (трансгенные мыши с активированными Wnt- PGE2-сигнальными путями) по сравнению с культивированием у мышей P53+/+ или P53+/- этой же линии. Способность к кистообразованию при инактивации P53 ассоциируется с активацией Wnt- и PGE2-путей и увеличением экспрессии CD44 – маркера стволовых клеток, что отражает увеличение пролиферативного потенциала ткани [18].

В настоящее время наиболее изученной моделью процесса кистообразования является кистогенез в почках, в частности генетически обусловленный поликистоз почек, хотя молекулярные механизмы этого процесса в значительной степени остаются неясными [19].



Поликистоз почек представляет собой семейство генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся образованием и ростом кист и прогрессированием почечной недостаточности, при этом, несмотря на клиническую и генетическую гетерогенность заболевания, существуют стереотипные нарушения в поведении почечного эпителия, в частности увеличение его пролиферации, активация факторов роста и апоптоза [20]. За последние десятилетия появилось огромное количество работ, посвященных выявлению разнообразных молекулярных механизмов, так или иначе влияющих на эти процессы. Так, важными регуляторами данных клеточных процессов могут быть сфинголипиды и гликофинголипиды. Показано, что при поликистозе у человека и в эксперименте уровни гликозилцерамида и ганглиозидов выше по сравнению с нормальной тканью почек. Блокада накопления гликозилцерамида при ингибировании глицерил(GlcCer)-синтазы останавливает процесс кистогенеза у PKD1-нокаутированных мышей (ген PKD1 кодирует полицистин-1, трансмембранный рецептороподобный белок), являющихся ортологичными моделями аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) у человека [20].

Кистообразование в почках быстро происходит при insultах, относящихся к острому повреждению почек, реперфузии зоны ишемии, введении нефротоксичных препаратов [21]. В эксперименте на мышах показано, что как при кистогенных мутациях, так и при остром повреждении почек у мышей линии Cys1crk/crk (модели, имитирующей аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек – ARPKD) индукция ренопротективного фермента гемоксигеназы ослабляет поражение почек и скорость кистогенеза, тогда как экспрессия С3-компонента комплимента способствует кистообразованию. У нокаутированных по С3-компоненту комплимента мышей скорость кистообразования снижается. Таким образом, как дефицит С3-компонента комплимента, так и индукция гемоксигеназы ведут к снижению количества и площади кист при стимулированном травмой кистогенезе. Активность ренопротективного фермента гемоксигеназы, вероятно, подавляет ответ NFκB, экспрессия которого является отличительным признаком транскрипции и имеет место как при кистогенезе, так и остром почечном повреждении [21].

Не исключено, что частично эффекты С3-компонента комплимента и гемоксигеназы опосредованы макрофагами, так как С3-компонент комплимента играет центральную роль в дифференцировке и выживании моноцитов/макрофагов и формировании их M2-фенотипа. Истощение макрофагов ослабляет кистогенез в ортологичных моделях ADPKD путем снижения пролиферации эпителия кистозно измененных канальцев. Индукция гемоксигеназы подавляет активность макрофагов, что документируется снижением экспрессии маркеров макрофагов (CD14, CD32). Таким образом, эпигенетические влияния могут переводить дефект гена PKD в кистозный фенотип [21].

Как свидетельствуют работы последних лет, при всем многообразии установленных к настоящему времени патогенетических механизмов кистообразования, органические закономерности этого процесса сходны и определяются нарушениями в различных сигнальных клеточных путях, в частности в Wnt-сигнальном

пути, а также изменениями экстрацеллюлярного матрикса и эпителиостромальных отношений [14, 19, 22].

Wnt-сигнальный путь регулирует разнообразные биологические процессы, включая формирование клеточной полярности, адгезии и роста клеток. В свою очередь, он делится на два пути, первый из которых связан со стабилизацией β-катенина, играющего важную роль в процессах опухолевой инвазии и метастазирования, второй путь не связан с β-катенином, имеет значение в эмбриогенезе, формировании клеточной полярности, кистообразовании и опухолевом росте. Выявлены разнообразные механизмы нарушения Wnt-сигнального клеточного пути, но все они ведут преимущественно к подавлению экспрессии p21 – важнейшего белка-онкосупрессора [19, 22].

Нарушения в Wnt-β-катенин-сигнальном клеточном пути, ведущие к развитию кистозной цилиопатии эпителия канальцев и кистозной болезни почек (нефронофтизис) у мышей в эксперименте, могут быть обусловлены потерей экспрессии Jbn-белка (joubertin protein). В норме Jbn-белок способствует накоплению в ядре β-катенина и позитивно моделирует процессы транскрипции, он также необходим для активации Wnt-сигнального пути при повреждении почек и репарации почечных канальцев, а его отсутствие рассматривается как триггер кистообразования [19].

**Генетические механизмы кистогенеза.** Различают поликистозную болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования (ADPKD), известную как поликистоз взрослых, почти не встречающийся у детей, и ARPKD, которая проявляется в раннем детском возрасте [23]. ADPKD – наиболее распространенная наследуемая нефропатия (от 1:400 до 1 : 1 000 в общей популяции), при которой наряду с кистами почек более чем у 94 % пациентов старше 35 лет наблюдаются и кисты в печени [24]. Распространенность ARPKD среди живорожденных младенцев составляет от 1 : 6 000 до 1 : 40 000 [23].

Основной причиной развития ADPKD являются разнообразные мутации в гене PKD1 (PKD – Polycystic Kidney Disease), который располагается на хромосоме 16p13.3 и кодирует полицистин – мембранный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. Мутации PKD1 встречаются в 85 % семей с ADPKD. Приблизительно в 15 % случаев ADPKD обусловлен мутациями в гене PKD2, который расположен на хромосоме 4q13-23 и кодирует протеин, взаимодействующий с полицистином. В ряде случаев описаны мутации, не связанные с генами PKD1 и PKD2, условно этот ген назван PKD3 и до настоящего времени нет единого мнения о его локализации [23, 25].

Белковые продукты PKD1 (полицистин-1) и PKD2 (полицистин-2) являются клеточными мембраносвязанными гликопротеинами. Полицистин-1 действует как механосенсорная молекула, а полицистин-2 – как кальциевый канал, регулирующий поток жидкости через цитоплазматическую мембрану. Изучение функции полицистина-1 в клеточных культурах демонстрирует его важную роль в росте и апоптозе клеток – его экспрессия значительно снижает темпы роста и индуцирует устойчивость к программируемой клеточной гибели. Умеренное снижение экспрессии полицистина-1 ведет к прогрессированию клеточного цикла через JAK/STAT-путь, участие полицистина-2 способ-

ствует активации JAK2 и последующей индукции p21, являющегося онкосупрессором [24].

Предполагают, что дефект полицистина приводит к изменению внутриклеточных показателей и ослаблению цилиарной функции, или развитию цилиопатии и аномальному развитию эпителиальных клеток почечных канальцев [23]. Показано, что ФНО- $\alpha$ , присутствующий в кистозной жидкости при ADPKD, разрушает полицистин-2 в цитоплазматической мембране эпителия канальцев и в первичных ресничках, способствуя кистообразованию. Введение ингибиторов ФНО- $\alpha$  ведет к снижению кистообразования. Таким образом, функциональная редукция полицистина-2 ниже критического уровня ведет к формированию кистозного фенотипа [25].

При ARPKD клинические проявления заболевания определяются молекулярно-генетической гетерогенностью генетического локуса, расположенного на хромосоме 6p21. У некоторых кровных родственников различия в фенотипических проявлениях заболевания могут также объясняться влиянием других генетических факторов и факторов внешней среды [21, 23].

При ADPKD почки увеличены в размерах за счет многочисленных кист, являющихся расширенными канальцами, при этом крупные кисты не имеют связи с канальцами и функционируют как изолированные образования, заполненные жидкостью. Окружающий кисты интерстиций инфильтрирован макрофагами и фибробластами, обуславливающими в последующем развитие тубулоинтерстициального фиброза. Установлено, что эпителиальные клетки стенок кист выделяют повышенный уровень различных хемокинов, в частности моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и остеопонтина. Повышение выделения MCP-1 с мочой задолго до появления выраженной протеинурии и значимых изменений уровня креатинина считается своеобразным маркером тяжести повреждения и дисфункции почек при ADPKD [23].

При ARPKD почки увеличиваются в размерах за счет формирования большого количества кист в коре и паренхиме органа. На ранней стадии заболевания отмечается образование кист в проксимальных канальцах, позднее кисты становятся следствием генерализованного веретенообразного расширения собирательных трубочек. При рождении ребенка интерстиций почек и частично трубочки не изменены, в дальнейшем прогрессирующие интерстициальный фиброз и атрофия канальцев приводят к снижению почечной функции и развитию хронической почечной недостаточности [23].

Мутации в генах комплекса туберозного склероза (TSC1 или TSC2), белки которых негативно регулируют сигнальный путь mTOR, также вызывают образование кист. Почечные нарушения, наряду с кистообразованием, включают развитие ангиомиолипомы и почечно-клеточного рака. Установлено, что кистогенез ассоциируется как с повышением пролиферативной активности эпителия, так и с апоптозом. В норме продукты генов комплекса туберозного склероза, в частности TSC2, ответственны за развитие почек, закрытие нервной трубки и регуляцию клеточно-матриксной адгезии [26].

Поликистозная болезнь печени (PLD) характеризуется наличием многочисленных кист печени и является результатом врожденной аномалии желчных протоков, утративших связь с желчевыводящей протоко-

вой системой. PLD может развиваться изолированно как аутосомно-доминантный поликистоз печени или быть проявлением аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) [24, 27]. Одиночные кисты печени (ненаследуемые) встречаются в 10 % случаев общей популяции, чаще у женщин и людей пожилого возраста. ADPLD является гетерогенным заболеванием, характеризуется, в частности, герминогенными мутациями (потерей гетерозиготности) в генах PRKCSH, SEC63, LRP5, ALG8 и SEC61. Частота герминогенных мутаций в генах PRKCSH, SEC63, LRP5 при PLD достигает 20 %. Мутации GANAB встречаются как при поликистозной болезни почек, так и поликистозной болезни печени [24].

При кистогенезе в печени Wnt-путь также рассматривается как главный сигнальный путь, ведущий к кистообразованию. Многие аспекты эмбрионального развития и обновления тканей зависят от активной Wnt-сигнализации, сигналы Wnt могут способствовать пролиферации клеток, контролируют терминальную дифференцировку в постмитотических клетках. В каноническом каскаде Wnt-пути центральную роль играет цитоплазматический белок  $\beta$ -катенин, внутриклеточная судьба которого определяется активностью GSK-3 $\beta$  (гликоген синтазы киназы-3, представляющей собой серин/треонин протеинкиназу). Когда GSK-3 $\beta$  активна, она фосфорилирует  $\beta$ -катенин, что приводит к его убиквитинированию и деградации 26S протеасомой. Связывание лиганда Wnt приводит как к ингибированию GSK-3 $\beta$  фосфорилированием, так и коллапсу деградационного комплекса, а также накоплению свободного цитоплазматического  $\beta$ -катенина, который перемещается в ядро и активирует целевые гены [24].

Гены PRKCSH, SEC63 и GANAB отвечают за N-гликозилирование и сборку гликопротеинов в эндоплазматической сети, после чего правильно сложенные гликопротеины экспортируются в комплекс Гольджи. С контролем качества гликопротеинов в эндоплазматической сети связаны недавно идентифицированные с помощью полного экзомного секвенирования гены-кандидаты ADPLD – ALG8 и SEC61. Так, SEC61 ответственен за транслокацию белка через мембрану эндоплазматической сети в любом направлении [24].

**Морфогенетические механизмы кистообразования.** Морфогенез кисты тесно связан с формированием апико-базальной клеточной полярности, которая, в свою очередь, определяется разнообразными механизмами с участием различных сигнальных клеточных путей. В качестве одного из важнейших механизмов нарушения формирования апико-базальной полярности рассматриваются цилиопатии (имеющие в частности место при ADPKD и ARPKD), а также нарушения в необходимом для цилиогенеза экзоцистном белковом комплексе, обеспечивающем целенаправленную доставку необходимых белков и мембранных компонентов в нужные области цитоплазматической мембраны [1]. Экзоциста является высоко консервативным белковым комплексом, отвечающим за ориентацию мембраносвязанных везикул перед их экзоцитозом и их связь с плазматической мембраной. Белковый комплекс экзоцисты состоит из 8 субъединиц – Sec3, Sec5, Sec6, Sec8, Sec10, Sec15 и EXO70 и EXO84, среди которых центральным компонентом является Sec10, вероятно, действующая как связующее звено между Sec15 на поверхности грузового пузырька

и остальной частью экзоцисты, которая находится в контакте с плазматической мембраной. В свою очередь, Sec15 связана с Rab-GTPases (большим семейством ферментов гидролаз, осуществляющих связывание и гидролиз гуанозинтрифосфата), функционирующими как молекулярные переключатели в регуляции внутриклеточного мембранного транспорта [1].

Эпителиальный морфогенез ассоциируется с такими сложными процессами, как образование канальцев и кист, во время которых образование просвета структур следует за установлением апико-базальной полярности и межклеточных соединений. Описаны два механизма образования просвета: кавитация и hollowing, или «выдавливание, выталкивание» [1]. При кавитации образование просвета зависит от запрограммированной гибели клеток в середине развивающейся кисты, при hollowing образование просвета определяется целевым апикальным экзоцитозом. В зависимости от скорости формирования апико-базальной полярности клеток, выращенных на 3D-культурах, в образовании просвета могут участвовать оба механизма, что зависит от характера эпителиальной «подложки»: механизм кавитации преобладает в культурах клеток на коллагене I типа с более медленной поляризацией, на матригеле клеточная полярность устанавливается быстрее через hollowing, который зависит от Sec10 и регулирования работы экзоцисты [1].

В клетках с накаумом Sec10-KD нарушенная активность экзоцист приводит к повышенной апоптотической чувствительности клеток через дефектную передачу первичных ресничек, что в сочетании с повышенной скоростью экстррузии базальных клеток влияет на целостность эпителиального барьера и тканевой гомеостаз [1].

Недавно описанный процесс экстррузии эпителиальных клеток является важным механизмом поддержания целостности эпителиального барьера при гибели отдельных клеток путем апоптоза. Доказана связь экзоцистной активности с регуляцией скорости экстррузии эпителиальных клеток [1].

В физиологических условиях механизм эпителиальной экстррузии направляет клетки, подвергающиеся экстррузии, преимущественно к апикальной поверхности, или просвету кисты. Апико-базальная полярность в клетках, соседствующих с апоптотически удаляемой клеткой, критически важна для контроля

направленности экстррузии клеток. Предполагается, что, если клетки, окружающие апоптотическую клетку, не расположены в одной плоскости, а расположены неправильно над и под ней, апикальная поляризация эпителиальной экстррузии будет нарушена, что приведет к увеличению коэффициента базально ориентированной экстррузии клеток. Первичная ресничка и ее компоненты участвуют в передаче сигналов клеточной полярности, или неканонического Wnt-пути [1].

В результате рассмотренных механизмов могут формироваться закрытые кисты – замкнутые полости, не имеющие сообщения с протоком, и открытые полости, представляющие из себя выпячивание стенок предсуществующих канальцевых структур.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процесс кистообразования является многофакторным процессом, при котором значение имеют как врожденные, так и приобретенные генетические дефекты, а также широкий спектр эпигеномных влияний. Морфогенез кисты ассоциируется со сложными и разнообразными изменениями компонентов экстрацеллюлярного матрикса – содержанием фибронектина, ламинина и других адгезивных молекул; нарушением полярности клеток, их пролиферативной активности, изменением экспрессии отдельных факторов роста, матриксных металлопротеиназ и активности апоптоза, что отражает нарушения эпителиостромальных отношений [14, 17, 27] и, вероятно, ассоциируется с увеличением опухолевого потенциала ткани. Так, теоретически прослеживается вовлечение в процесс общих сигнальных клеточных путей при кистообразовании, желудочном канцерогенезе и системной недифференцированной ДСТ. Это могут быть нарушения в Wnt-сигнальном клеточном пути, TGF-пути и других, в частности связанных с вовлечением костного морфогенетического белка (BMP), изменения экспрессии которого выявляются при различных мезенхимальных дизморфиях, включая аномалии почек и рак желудка [19, 22]. Все это заставляет рассматривать феномен кистообразования как важнейший маркер нарушения эпителиального гомеостаза, который может иметь большое клиническое значение.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Polgar N., Lee A. J., Lui V. H., Napoli J. A., Fogelgren B. The Exocyst Gene Sec10 Regulates Renal Epithelial Monolayer Homeostasis and Apoptotic Sensitivity // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015. No. 309 (3). P. 190–201. DOI 10.1152/ajpcell.00011.2015.
2. Bhatt A. S., Mhatre R., Nadeesh B. N., Mahadevan A., Yasha T. Ch., Santosh V. Nonneoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System – Histomorphological Spectrum: A Study of 538 Cases // *J Neurosci Rural Pract*. 2019. No. 10 (3). P. 494–501. DOI 10.1055/s-0039-1698033.
3. Menditti D., Laino L., Di Domenico M., Troiano G., Guglielmotti M., Sava S., Mezzogiorno A., Baldi A. Cysts and Pseudocysts of the Oral Cavity: Revision of the Literature and a New Proposed Classification // *In Vivo*. 2018. No. 32 (5). P. 999–1007. DOI 10.21873/invivo.11340.

## REFERENCES

1. Polgar N., Lee A. J., Lui V. H., Napoli J. A., Fogelgren B. The Exocyst Gene Sec10 Regulates Renal Epithelial Monolayer Homeostasis and Apoptotic Sensitivity // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015. No. 309 (3). P. 190–201. DOI 10.1152/ajpcell.00011.2015.
2. Bhatt A. S., Mhatre R., Nadeesh B. N., Mahadevan A., Yasha T. Ch., Santosh V. Nonneoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System – Histomorphological Spectrum: A Study of 538 Cases // *J Neurosci Rural Pract*. 2019. No. 10 (3). P. 494–501. DOI 10.1055/s-0039-1698033.
3. Menditti D., Laino L., Di Domenico M., Troiano G., Guglielmotti M., Sava S., Mezzogiorno A., Baldi A. Cysts and Pseudocysts of the Oral Cavity: Revision of the Literature and a New Proposed Classification // *In Vivo*. 2018. No. 32 (5). P. 999–1007. DOI 10.21873/invivo.11340.



4. Saluja P., Arora M., Dave A., Shetty V. P., Khurana Ch., Madan A., Rai R., Katiyar A. Role of Cytokeratin-7 in the Pathogenesis of Odontogenic Cysts – an Immunohistochemical Study // *Med Pharm Rep.* 2019. No. 92 (3). P. 282–287. DOI 10.15386/ mpr-1112.
5. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign Breast Disease in Women // *Dtsch Arztebl Int.* 2019. No. 116 (33–34). P. 565–574. DOI 10.3238/arztebl.2019.0565.
6. Коган Е. А., Мануйлова Т. Ю., Краева В. В., Попова Е. Н. Атипическая аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в сотовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита // *Архив патологии* 2003. № 5. P. 35–40.
7. Мумладзе Р. Б., Дзукаева Н. Т., Запирова С. Б. Современная концепция патогенеза, диагностики и лечения кистозной мастопатии // *Вестник Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России* 2012 № 12. URL: <https://vestnik.rncrr.ru/> (дата обращения: 30.11.2019).
8. Holger M. Cystic Renal Tumors: New Entities and Novel Concepts // *Advances in Anatomic Pathology.* 2010. No. 3 (17). P. 209–214.
9. Maeda D., Shin Le-M. Pathogenesis and the Role of ARIDA1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms // *Adv Anat Pathol.* 2013. No. 20 (1) P. 45–52. DOI 10.1097/PAP.0b013e31827bc24d.
10. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993. 362 с.
11. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка. Особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М.: Высшее образование и наука, 2013. 176 с.
12. Наумова Л. А., Осипова О. Н. Феномен кистообразования как возможный маркер нарушения эпителиостромальных отношений // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2017. № 1. С. 62–67.
13. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты рака желудка, ассоциированного с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Сургут, 2019. 152 с.
14. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // *J Am Soc Nephrol.* 2012. No. 23 (1). P. 4–5. DOI 10.1681/ASN.2011111121.
15. Neufeld T., Douglass D., Grant M., Ye M., Silva F., Nadasdy T., Grantham J. In Vitro Formation and Expansion of Cysts Derived from Human Renal Cortex Epithelial Cells // *Kidney Int.* 1992. No. 41 (5). P. 1222–1236. DOI 10.1038/ki.1992.184.
16. Jiang S. T., Chiang H. C., Cheng M. H., Yang T. P., Chuang W. J., Tang M. J. Role of Fibronectin Deposition in Cystogenesis of Madin-Darby Canine Kidney Cells // *Kidney Int.* 1999. No. 56. P. 92–103. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00520.x.
17. Joly D., Morel V., Hummel A., Ruella A., Nusbaum P., Patey N., Noël L. H., Rousselle P., Knebelmann B. Beta4 Integrin and Laminin 5 are Aberrantly Expressed in Polycystic Kidney Disease: Role in Increased Cell Adhesion and Migration // *Am J Pathol.* 2003. No. 163 (5). P. 1791–1800. DOI 10.1016/s0002-9440(10)63539-0.
18. Ohtsuka J., Oshima H., Ezawa I., Abe R., Oshima M., Ohki R. Functional Loss of p53 Cooperates with the In Vivo Microenvironment to Promote Malignant Progression of Gastric Cancers // *Sci Rep.* 2018. No. 8 (1). DOI 10.1038/s41598-018-20572-1.
19. Lancaster M. A., Louie C. M., Silhavy J. L., Sintasath L., Decambre M., Nigam S. K., Willert K., Gleeson J. G. Impaired Wnt-beta-catenin Signaling Disrupts Adult Renal
4. Saluja P., Arora M., Dave A., Shetty V. P., Khurana Ch., Madan A., Rai R., Katiyar A. Role of Cytokeratin-7 in the Pathogenesis of Odontogenic Cysts – an Immunohistochemical Study // *Med Pharm Rep.* 2019. No. 92 (3). P. 282–287. DOI 10.15386/ mpr-1112.
5. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign Breast Disease in Women // *Dtsch Arztebl Int.* 2019. No. 116 (33–34). P. 565–574. DOI 10.3238/arztebl.2019.0565.
6. Kogan E. A., Manujlova T. Yu., Kraeva V. V., Popova E. N. Atipicheskaya adenomatoznaya giperplaziya i displaziya v ploskom epiteli v sotovom legkom v iskhode idiopaticeskogo fibroziruyushchego alveolita // *Arh. patol.* 2003. No. 5. P. 35–40. (In Russian).
7. Mumladze R. B., Dzukaeva N. T., Zapirova S. B. Actual Conceptualization of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Fibro-cystic Mastopathy // *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.* 2012. No. 12. URL: <https://vestnik.rncrr.ru/> (accessed: 30.11.2019). (In Russian).
8. Holger M. Cystic Renal Tumors: New Entities and Novel Concepts // *Advances in Anatomic Pathology.* 2010. No. 3 (17). P. 209–214.
9. Maeda D., Shin Le-M. Pathogenesis and the Role of ARIDA1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms // *Adv Anat Pathol.* 2013. No. 20 (1) P. 45–52. DOI 10.1097/PAP.0b013e31827bc24d.
10. Aruin L. I., Grigorev P. Ya., Isakov V. A., Yakovenko E. P. Hronicheskij gastrit. Amsterdam, 1993. 362 p. (In Russian).
11. Naumova L. A. Obshchepatologicheskie aspekty atroficheskogo porazheniya slizistoj obolochki zheludka. Osobennosti klinicheskikh i strukturno-funkcional'nykh pro-yavlenij razlichnykh morfogeneticheskikh variantov atroficheskogo processa. Moscow: Vysshee Obrazovanie i Nauka, 2013. 176 p. (In Russian).
12. Naumova L. A., Osipova O. N. The Phenomenon of Cystogenesis as a Possible Marker of Epithelial-stromal Relation Disorder // *Vestnik SurGU. Medicina.* 2017. No. 1. P. 62–67. (In Russian).
13. Naumova L. A. Obshchepatologicheskie aspekty raka zheludka, associirovannogo s sistem-noj nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Surgut, 2019. 152 p. (In Russian).
14. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // *J Am Soc Nephrol.* 2012. No. 23 (1). P. 4–5. DOI 10.1681/ASN.2011111121.
15. Neufeld T., Douglass D., Grant M., Ye M., Silva F., Nadasdy T., Grantham J. In Vitro Formation and Expansion of Cysts Derived from Human Renal Cortex Epithelial Cells // *Kidney Int.* 1992. No. 41 (5). P. 1222–1236. DOI 10.1038/ki.1992.184.
16. Jiang S. T., Chiang H. C., Cheng M. H., Yang T. P., Chuang W. J., Tang M. J. Role of Fibronectin Deposition in Cystogenesis of Madin-Darby Canine Kidney Cells // *Kidney Int.* 1999. No. 56. P. 92–103. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00520.x.
17. Joly D., Morel V., Hummel A., Ruella A., Nusbaum P., Patey N., Noël L. H., Rousselle P., Knebelmann B. Beta4 Integrin and Laminin 5 are Aberrantly Expressed in Polycystic Kidney Disease: Role in Increased Cell Adhesion and Migration // *Am J Pathol.* 2003. No. 163 (5). P. 1791–1800. DOI 10.1016/s0002-9440(10)63539-0.
18. Ohtsuka J., Oshima H., Ezawa I., Abe R., Oshima M., Ohki R. Functional Loss of p53 Cooperates with the In Vivo Microenvironment to Promote Malignant Progression of Gastric Cancers // *Sci Rep.* 2018. No. 8 (1). DOI 10.1038/s41598-018-20572-1.
19. Lancaster M. A., Louie C. M., Silhavy J. L., Sintasath L., Decambre M., Nigam S. K., Willert K., Gleeson J. G.



- Homeostasis and Leads to Cystic Kidney Ciliopathy // *Nat Med*. 2009. No. 15 (9). P. 1046–1054. DOI 10.1038/nm.2010.
20. Natoli T. A., Smith L. A., Rogers K. A., Wang B., Komarnitsky S., Budman Y., Belenky A., Bukanov N. O., Dackowski W. R., Husson H., Russo R. J., Shayman J. A., Ledbetter S. R., Leonard J. P., Ibraghimov-Beskrovnya O. Inhibition of Glucosylceramide Accumulation Results in Effective Blockade of Polycystic Kidney Disease in Mouse Models // *Nat Med*. 2010. No. 16 (7). P. 788–792. DOI 10.1038/nm.2171.
  21. Zhou J., Ouyang X., Schoeb T. R., Bolisetty S., Cui X., Mrug S. et al. Kidney Injury Accelerates Cystogenesis Via Pathways Modulated by Heme Oxygenase and Complement // *J Am Soc Nephrol*. 2012. No. 3 (7). P. 1161–1171.
  22. Shi J., Qu Y. P., Hou P. Pathogenetic Mechanisms in Gastric Cancer // *World J Gastroenterol*. 2014. No. 20 (38). P. 13804–13819. DOI 10.3748/wjg.v20.i38.13804.
  23. Андреева Э. Ф., Ларионова В. И., Савенкова Н. Д. Ауто-сомно-доминантный и ауто-сомно-рецессивный полики-стоз почек // *Нефрология*. 2004. № 2 (8). С. 7–13.
  24. Van de Laarschot L. F. M., Drenth J. P. H. Genetics and Mechanisms of Hepatic Cystogenesis // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. No. 1864 (4 Pt. B). P. 1491–1497. DOI 10.1016/j.bbadis.2017.08.003.
  25. Li X., Magenheimer B. S., Xia S., Johnson T., Wallace D. P., Calvet J. P. et al. A Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -mediated Pathway Promoting Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *Nat Med*. 2008. No. 14. P. 863–868. DOI 10.1038/nm1783.
  26. Wu Z., Wu H., Md S., Yu G., Habib S. L., Li B., Li J. Tsc1 Ablation in Prx1 and Osterix Lineages Causes Renal Cystogenesis in Mouse // *Scientific Reports* volume. 2019. No. 9 (837). DOI 10.1038/s41598-018-37139-9.
  27. Onori P., Franchitto A., Mancinelli R., Carpio G., Alvaro D., Francis H., Alpini G., Gaudio E. Polycystic Liver Diseases // *Dig Liver Dis*. 2010. No. 42 (4). P. 261–271. DOI 10.1016/j.dld.2010.01.006.
  20. Natoli T. A., Smith L. A., Rogers K. A., Wang B., Komarnitsky S., Budman Y., Belenky A., Bukanov N. O., Dackowski W. R., Husson H., Russo R. J., Shayman J. A., Ledbetter S. R., Leonard J. P., Ibraghimov-Beskrovnya O. Inhibition of Glucosylceramide Accumulation Results in Effective Blockade of Polycystic Kidney Disease in Mouse Models // *Nat Med*. 2010. No. 16 (7). P. 788–792. DOI 10.1038/nm.2171.
  21. Zhou J., Ouyang X., Schoeb T. R., Bolisetty S., Cui X., Mrug S. et al. Kidney Injury Accelerates Cystogenesis Via Pathways Modulated by Heme Oxygenase and Complement // *J Am Soc Nephrol*. 2012. No. 3 (7). P. 1161–1171.
  22. Shi J., Qu Y. P., Hou P. Pathogenetic Mechanisms in Gastric Cancer // *World J Gastroenterol*. 2014. No. 20 (38). P. 13804–13819. DOI 10.3748/wjg.v20.i38.13804.
  23. Andreeva E. F., Larionova V. I., Savenkova N. D. Autosomno-dominantnyj i autosomno-recessivnyj polikistoz pochek // *Nefrologiya*. 2004. No. 2 (8). P. 7–13. (In Russian).
  24. Van de Laarschot L. F. M., Drenth J. P. H. Genetics and Mechanisms of Hepatic Cystogenesis // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. No. 1864 (4 Pt. B). P. 1491–1497. DOI 10.1016/j.bbadis.2017.08.003.
  25. Li X., Magenheimer B. S., Xia S., Johnson T., Wallace D. P., Calvet J. P. et al. A Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -mediated Pathway Promoting Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *Nat Med*. 2008. No. 14. P. 863–868. DOI 10.1038/nm1783.
  26. Wu Z., Wu H., Md S., Yu G., Habib S. L., Li B., Li J. Tsc1 Ablation in Prx1 and Osterix Lineages Causes Renal Cystogenesis in Mouse // *Scientific Reports* volume. 2019. No. 9 (837). DOI 10.1038/s41598-018-37139-9.
  27. Onori P., Franchitto A., Mancinelli R., Carpio G., Alvaro D., Francis H., Alpini G., Gaudio E. Polycystic Liver Diseases // *Dig Liver Dis*. 2010. No. 42 (4). P. 261–271. DOI 10.1016/j.dld.2010.01.006.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Наумова Людмила Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: naumoval@yandex.ru

## ABOUT THE AUTHOR

**Lyudmila A. Naumova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: naumoval@yandex.ru

# РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

А. С. Воробьев<sup>1,2</sup>, Л. В. Коваленко<sup>1</sup>, К. Ю. Николаев<sup>1,3</sup>, И. А. Урванцева<sup>1,2</sup>,  
И. Д. Астраханцева<sup>1,2</sup>, Р. Ч. Садыков<sup>1,2</sup>, В. Е. Секисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

**Цель** – оценить роль миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда на основании проведенного обзора современной научной литературы, а также собственных данных, полученных в результате исследования уровня сывороточного аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного протеина у постинфарктных пациентов. **Материал и методы.** В обзорной части статьи на основании изучения литературы в базах данных Scopus, PubMed, Lancet, КиберЛенинка рассмотрены ключевые механизмы формирования и биомаркеры миокардиального стресса и воспалительного ответа. В собственное исследование включены 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин) с инфарктом миокарда передней локализации. На 1, 3, 7–10, 30-й дни от начала развития заболевания пациентам проводилось серийное определение сывороточных концентраций ферментов и С-реактивного протеина с учетом референсных значений, а также на 1, 30-е сутки – миокардиальных показателей при эхокардиографии. В зависимости от величины нарастания объема конечно-систолического индекса выделены две группы: 31 пациент (1) с нарастанием объема менее 20 % и 32 пациента (2) со степенью нарастания 20 % и более от исходных. Статистический анализ данных проводили методом параметрической статистики. **Результаты.** Повышенные уровни аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного протеина тесно ассоциированы со степенями ремоделирования миокарда как в острой фазе инфаркта миокарда, так и в постинфарктном периоде и могут быть использованы для прогноза развития хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** ремоделирование миокарда, инфаркт миокарда, механизмы, биомаркеры.

**Шифр специальности:** 14.03.03 – Патологическая физиология;

14.01.05 – Кардиология.

**Автор для переписки:** Антон Сергеевич Воробьев, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних нескольких лет категория пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), остается одной из наиболее тяжелых среди лиц с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. При этом факт сосудистого события становится пусковым фактором ремоделирования миокарда, коронарных артерий и сердечно-сосудистой системы в целом.

Термином «ремоделирование миокарда» в международной медицинской литературе принято обозначать патофизиологическое и патоморфологическое состояние сердца, которое развивается вследствие перенесенного ИМ; миокардитов; на фоне хронической перегрузки давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия), объемом (митральная/трикуспидальная регургитация); а также при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Несмотря на различия в этиологии и патогенезе этих заболеваний, некоторые молекулярные, биохимические и механические процессы, приводящие

к выраженным нарушениям структуры и функции сердца, во многом схожи [1].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обзорной части статьи на основании изучения литературы в базах данных Scopus, PubMed, Lancet, КиберЛенинка рассмотрены ключевые механизмы формирования постинфарктного ремоделирования миокарда, биомаркеры миокардиального стресса и воспалительного ответа.

В клиническое исследование включены 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин, средний возраст  $57,3 \pm 6,7$  лет), у которых был диагностирован ИМ передней локализации с подъемом сегмента ST на кардиограмме. Длительность наблюдения составила 1 месяц от момента поступления в стационар Центра диагностики и сердечно-сосудистой хирургии г. Сургута. В процессе наблюдения все пациенты перенесли экстренное чрескожное коронарное вмеша-

тельство (ЧКВ) и стентирование инфаркт-зависимых коронарных артерий и находились на лечебной программе, предусмотренной современными международными рекомендациями (антитромботические препараты, иАПФ/сартаны, бета-блокаторы, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) [2].

У всех пациентов на 1, 3, 7–10, 30-й дни от начала развития ИМ проводилось серийное определение сывороточных концентраций мозгового натрийуретического пептида (BNP) и фрагмента его аминотерминального предшественника (NT-proBNP) с использованием иммуноферментной тест-системы «Roche Cobas» (на анализаторе для лабораторной экспресс-диагностики COBAS E411, производитель Roshe, Швейцария); уровни плазменной активности С-реактивного белка, определяемые современными лабораторными технологиями высокочувствительным методом (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP), устанавливали на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, Германия). При этом референсными значениями считали: NT-proBNP – до 125 пг/мл; hs-CRP – до 10 мг/л.

У всех пациентов в первые сутки и спустя 1 месяц исследовали миокардиальные показатели на эхокардиографических аппаратах Philips ie33 (Нидерланды) и Vivid E9 XDclear (General Electric, США) в М-, В- и доплер-режимах с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике с учетом отечественных и зарубежных рекомендаций по количественной оценке структуры и функции ка-

мер сердца. В ходе динамического наблюдения пациентов были исследованы показатели структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) с учетом развития дилатации камеры ЛЖ, снижения его систолической функции, нарушения диастолического наполнения. В соответствии с данными F. Flachskampf и соавт. [3], развитием значимой дилатации ЛЖ в процессе наблюдения считали увеличение индекса конечно-систолического объема ЛЖ на 20 % и более от исходной величины этого показателя.

В процессе наблюдения исследуемые были разделены на две группы в зависимости от степени развития дилатации ЛЖ. В первую группу был включен 31 пациент, величина нарастания индекса конечно-систолического объема (Δ-иКДО) ЛЖ у которых составляла менее 20 % от исходных; во вторую группу вошли 32 пациента, у которых степень нарастания Δ-иКДО ЛЖ составила 20 % и более от первоначальной.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в системе Statistica 12.0 (StatSoft, США). В случае нормального распределения непрерывные величины представлены как среднее (М) ± стандартное отклонение (SD). Средние значения парных групп сравнивали с применением критерия Стьюдента. Степень и направление корреляционной связи между эхокардиографическими показателями и концентрациями NT-proBNP, hs-CRP устанавливали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## MYOCARDIAL STRESS AND INFLAMMATORY RESPONSE IN THE FORMATION OF POST-INFARCTION MYOCARDIAL REMODELING

A. S. Vorobyov<sup>1,2</sup>, L. V. Kovalenko<sup>1</sup>, K. Yu. Nikolaev<sup>1,3</sup>, I. A. Urvantseva<sup>1,2</sup>,  
I. D. Astrakhantseva<sup>1,2</sup>, R. Ch. Sadykov<sup>2</sup>, V. Ye. Sekisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

**The aim** of the study is to evaluate the role of myocardial stress and inflammatory response in the formation of post-infarction myocardial remodeling based on a review of modern scientific literature and our own data on the investigation of serum concentrations of the amino-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor and highly sensitive C-reactive protein in post-infarction patients. **Material and methods.** Based on a study of the literature in the databases Scopus, PubMed, Lancet, CyberLeninka, key mechanisms of the formation and biomarkers of myocardial stress and inflammatory response are considered. Our own study included 63 patients (34 women and 29 men) with anterior localization of myocardial infarction. On 1st, 3d, 7th–10th, 30th day from the onset of the disease development, patients underwent serial measurement of serum concentrations of enzymes and C-reactive protein, taking into account reference values, as well as on days 1 and 30 myocardial parameters during echocardiography. Depending on the magnitude of the increase in the end-systolic volume index, two groups are distinguished: 31 patients (1) with a volume increase of less than 20% and 32 patients (2) with an increase in the volume of 20% or more from the initial ones. Statistical analysis of the data was carried out by the method of parametric statistics. **Results.** Elevated levels of the amino-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor and highly sensitive C-reactive protein are closely associated with the severity of myocardial remodeling both in the acute phase of myocardial infarction and in the post-infarction period and can be used to predict the development of chronic heart failure.

**Keywords:** myocardial remodeling, myocardial infarction, mechanisms, biomarkers.

**Code:** 14.03.03 – Pathophysiology;

14.01.05 – Cardiology.

**Corresponding Author:** Anton S. Vorobyov, e-mail: a.s.vorobyov@google.com



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Постинфарктное ремоделирование миокарда** представляет собой процесс прогрессирующей структурной и функциональной перестройки миокарда и камер сердца вследствие наличия участка постинфарктного некроза и формирующегося рубца, что приводит к нарушению геометрии сердца, систолической и диастолической дисфункции. Данный механизм затрагивает не только непосредственно зону инфаркта, но и пограничную зону, гибернированный миокард и даже неинфарцированные зоны миокарда. На тканевом и клеточном уровнях в механизмах переустройства участвуют миокардиоциты пограничных зон и интактных отделов миокарда, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, мелкие ветви коронарных артерий, фибробласты и внеклеточный матрикс миокарда. В становлении постинфарктного ремоделирования ЛЖ, как правило, выделяют два периода – ранний и поздний [1].

**Раннее ремоделирование миокарда.** В сроки от 1 суток до 3–4 недель от начала ИМ развивается процесс растяжения зоны некроза. Это понятие отражает феномен искажения геометрической модели ЛЖ. При этом имеют место непропорциональное истончение и дилатация поврежденных сегментов, увеличение площади поверхности ЛЖ непосредственно в области ИМ. Следует отличать данный патофизиологический процесс от распространения зоны некроза вследствие развития нового ИМ, который приводит к дополнительному увеличению площади поврежденного миокарда [4].

**Позднее ремоделирование миокарда** развивается в сроки более 3–4 недель от начала ИМ и охватывает хронический прогрессирующий процесс глобальной дилатации ЛЖ. Важная роль в развитии позднего ремоделирования ЛЖ отводится рассмотренным выше процессам растяжения зоны ИМ. Таким образом, было обнаружено, что наличие выраженного растяжения зоны некроза в периоде раннего ремоделирования в 4–6 раз чаще приводит к значимой глобальной дилатации миокарда ЛЖ спустя 10–12 месяцев после перенесенного ИМ. Ряд авторов рассматривают растяжение и выпячивание зоны некроза, нарастание асинхронии миокардиоцитов, региональную и локальную деформацию сегментов ЛЖ в качестве ключевых пусковых факторов развития позднего ремоделирования миокарда ЛЖ [1, 4].

Эти процессы ведут к увеличению нагрузки на неповрежденные участки миокарда, что способствует развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, увеличению диастолической перегрузки его камеры. Этот механизм служит основой для формирования глобальной дилатации камер сердца, преимущественно ЛЖ, изменения его геометрической модели с изменением формы из близкой к эллипсоидной в подобную сферической или цилиндрической. Все это в совокупности усугубляет ишемию миокарда и замыкает патологический круг. Последние исследования показывают, что локальное воспаление в зоне ИМ играет определенную роль в становлении глобальной дилатации ЛЖ. При этом также имеют значение воспалительные процессы, протекающие в пограничной зоне и неповрежденных участках миокарда. Таким образом, существенное место в развитии позднего ремоделирования миокарда занимают изменения участков «гибернированного» и «оглушенного» миокарда, в частности процессы его фиброобразования и растяжения [3–5].

**Постинфарктное ремоделирование миокарда как адаптивный и дезадаптивный процесс.** Рассмотренные выше механические и нейрогуморальные

механизмы обеспечивают образование сложного комплекса разнообразных внутриклеточных сигналов, пока недостаточно изученных, которые могут быть условно подразделены на адаптивные и дезадаптивные. Первые из них способствуют выживанию миокардиоцитов и развитию гипертрофии, вторые – стимулируют апоптоз (программированную гибель) клеток сердечной мышцы. В случае преобладания процессов дезадаптивной стимуляции имеет место «дезадаптивный вариант» ремоделирования миокарда, при котором достаточно быстро развиваются глобальная дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ.

К дезадаптивным стимулам ремоделирования могут быть отнесены:

- ангиотензин II, приводящий к активации апоптоза и интрамиокардиального фиброза;
- альдостерон, также связанный с нарастанием фиброза миокарда;
- фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), который в высоких концентрациях приводит к увеличению выработки свободных кислородных радикалов, увеличению оксидативного стресса, что, в свою очередь, стимулирует процессы фиброза;
- эндотелин, наряду с выраженной вазоконстрикцией, с большой вероятностью, также оказывает прямой апоптоз-стимулирующий эффект на миокардиоциты;
- повышенная активность системы матричных металлопротеиназ (ММП), особенно ММП-9, и нарушение баланса между активностью ММП и их тканевых ингибиторов, особенно TIMP-1 и TIMP-2;
- трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), который является мощным профибротическим медиатором, а также может проявлять выраженные апоптоз-стимулирующие свойства.

Адаптивные факторы при ремоделировании ЛЖ включают в себя:

- TNF- $\alpha$  в низких концентрациях совместно со стимуляцией выработки кардиотрофина-1 и активацией gp-130 рецептора на миокардиоцитах приводит к развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ;
- инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) стимулирует протеинкиназу B, что приводит к замедлению процессов апоптоза [5].

**Роль нейрогуморальных систем в ремоделировании миокарда.** У пациентов с острым, а также с перенесенным ИМ определяется гиперактивность симпатической нервной системы (СНС), которую отражает содержание в сыворотке крови и тканях таких биологически активных веществ, как норадреналин, эндотелин и вазопрессин. Устойчиво высокий уровень адренергической стимуляции оказывает целый ряд негативных воздействий на процессы постинфарктной перестройки миокарда ЛЖ. К основным из них относятся:

- вероятная прямая стимуляция системы ММП с развитием ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда и повышением его податливости, что приводит к последующей дилатации ЛЖ;
- снижение плотности  $\beta$ -адренорецепторов на кардиомиоцитах, их гиперфосфорилирование, ингибирование кальциевых каналов сарколеммы, что в последующем приводит к снижению систолической функции ЛЖ;
- перегрузка миокардиоцитов кальцием, что может являться значимым фактором дезадаптации, увеличивающим вероятность апоптоза кардиомиоцитов.

Существенная роль в ремоделировании ЛЖ принадлежит также ренин-ангиотензин-альдостероновой



системе (РААС). Повышенные уровни ангиотензина-II и альдостерона становятся ключевыми факторами, инициирующими дезадаптивную внутриклеточную стимуляцию, что приводит к увеличению темпов апоптоза миокардиоцитов, повышая темпы формирования дилатации и систолической дисфункции ЛЖ [1, 3, 5].

**Постинфарктное ремоделирование миокарда как следствие перегрузки объемом и давлением.**

Перечисленные процессы, изменяющие геометрию сердца, приводят к устойчивой объемной перегрузке ЛЖ. Описанный феномен характеризуется диастолическим стрессом со стимуляцией роста миокардиоцитов в длину, эксцентрической гипертрофией и дилатацией ЛЖ. Наряду с перегрузкой камеры объемом в патофизиологической взаимосвязи имеет место перегрузка ЛЖ давлением, что выражается в увеличении систолического стресса стенок ЛЖ, росте миокардиоцитов в толщину с развитием концентрической гипертрофии. Поскольку нарастание толщины стенок ЛЖ противодействует повышенному давлению, на стадии компенсаторной гипертрофии миокардиальный стресс не возрастает, но на этапе декомпенсации формируется дилатация камеры ЛЖ, что приводит к увеличению ее радиуса и соответствующему нарастанию миокардиального стресса [1, 5].

В ответ на гемодинамическую нагрузку происходит нейрогуморальная активация ряда факторов, таких как хромогранин А, аденомедуллин, ST2, натрийуретические пептиды, что имеет место также в ходе ремоделирования миокарда [6].

Известно, что сывороточные концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и фрагмента его аминоктерминального предшественника (NT-proBNP) ассоциированы с функциональными классами ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН), уровнем фракции выброса (ФВ) ЛЖ, степенью активации РААС и СНС [7]. Однако в последние годы все большее значение приобретает оценка уровней BNP и NT-proBNP в качестве маркеров ремоделирования миокарда не только у пациентов с СН, но и при остром ИМ [8].

**Роль экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миокарда.** Ишемия и некроз миокарда являются мощными стимуляторами тканевых фибровоспалительных процессов в постинфарктном периоде. Так, агрессивная деятельность фибробластов, ММП, ростовых факторов, воспалительных агентов способствует системной продукции и накоплению в тканях сердца и сосудов компонентов ЭЦМ, фибрина, кристаллов холестерина, кальцификатов, модифицированных клеток, что приводит к развитию фиброза миокарда и сосудистой стенки с нарастанием их жесткости, гипертрофии гладкомышечного аппарата, нарушением их эластических характеристик [9].

Регуляция синтеза и расщепления ЭЦМ играет ключевую роль в процессах развития, морфогенеза, репарации и ремоделирования тканей организма. В нормальных физиологических условиях эти процессы протекают согласованно, а нарушение их регуляции приводит к развитию патологии суставов, почек, головного мозга; злокачественных новообразований, хронических эрозий, фиброзов и т. д. В эксперименте установлено, что неконтролируемое ремоделирование ЭЦМ миокарда и сосудов вызвано развитием и прогрессированием атеросклероза, сосудистых стенозов, гипертрофии миокарда, аневризм и СН [10].

Экспериментальное «выключение» генов, кодирующих ММП, продемонстрировало, что уровни ММП-14 повышаются на фоне эпизодов «ишемии-реперфу-

зии» в острую фазу ИМ, а ММП-2 и ММП-9 играют ключевую роль в постинфарктном повреждении миокарда. Обе желатиназы одинаково активны в отношении протеолиза эластина, коллагена IV типа и некоторых других компонентов ЭЦМ; при этом ММП-2 расщепляет интерстициальные коллагены I, II и III типа, а также тропонин I, легкие цепи миозина и рибозофосфат-полимеразу внутри кардиомиоцитов [9, 10].

В серии работ [11, 12], посвященных изучению влияния селективных ингибиторов ММП-1, ММП-3 и ММП-9 на динамику развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ у мышей, были установлены существенно более низкие темпы развития систолической дисфункции ЛЖ, дилатации его полости, активности миокардиального стресса в пользу группы животных, которым были назначены эти агенты. Также было показано, что дефицит тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП)-3 приводит к нарушению структуры ЭЦМ с последующим развитием дилатации камеры ЛЖ, гипертрофии его стенок и снижению сократительной функции миокарда.

В процессах гипертрофии и ремоделирования ЛЖ (в т. ч. постинфарктного) наиболее изучена роль ТИМП-1. Показано повышение уровней этого протеина при ИБС и у постинфарктных больных. По данным Фремингемского исследования [13] и крупного обсервационного исследования AtheroGene [14], высокие концентрации ТИМП-1 ассоциировались с увеличением кардиоваскулярного риска, кардиальной смертности и частоты госпитализаций по поводу ОКС и СН в популяции больных с ИБС. Полагают, что повышенные уровни ТИМП-1 могут отражать увеличенное содержание коллагена в ЭЦМ миокарда; обсуждается возможность его использования в качестве маркера темпа ремоделирования ЛЖ и темпа развития и прогрессирования СН у постинфарктных больных [15].

**Роль воспалительного ответа при остром ИМ.**

В настоящее время активно развивается и совершенствуется воспалительная теория атерогенеза. Уже с начальных этапов формирования атеросклеротической бляшки отмечена активность локального воспалительного ответа в сосудистом эндотелии. В данном случае в воспалительный процесс вовлекаются несколько типов иммунокомпетентных клеток, в первую очередь моноциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки. Ключевая роль отводится фагоцитам – моноцитам, циркулирующим в крови, и тканевым макрофагам. Следует понимать, что на последующих этапах сердечно-сосудистого континуума, в том числе и на этапе постинфарктного ремоделирования, воспаление продолжает играть значимую роль [16].

Так, гиперактивация СНС у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом способствует увеличению синтеза и секреции ряда цитокинов – высокоактивных медиаторов, синтезируемых лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, моноцитами, фибробластами, клетками эндотелия. Данные медиаторы, в свою очередь, инициируют и поддерживают каскад воспалительных реакций в миокарде и в сосудистой стенке. Таким образом, патологический воспалительный ответ становится важным фактором развития и прогрессирования хронической СН [16, 17].

При формировании некроза миокарда в прилегающих к нему участках развивается асептическое воспаление, одним из проявлений которого является увеличение продукции провоспалительных агентов, таких как ФНО-α, интерлейкина-1-бета (ИЛ-1-β), ин-

терлейкина-6 (ИЛ-6) и некоторых ММП. Их основной функцией в зоне ИМ является инициация дегенерации и резорбции некротизированных компонентов экстрацеллюлярного матрикса и кардиомиоцитов. При этом вследствие упомянутой выше активации СНС локальные и системные иммунопатологические процессы поддерживаются и персистируют в течение года и более после перенесенного ИМ. По данным серии сообщений, у пациентов с острым ИМ передней локализации в инфарктированном миокарде определялись более высокие уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6 по сравнению с группой пациентов с другой локализацией ИМ [17].

Влияние ФНО- $\alpha$  на изменения структуры и функции миокарда тесно связано с его локальной экспрессией в кардиомиоцитах. Предполагают следующие механизмы этого влияния на структурно-функциональное состояние миокарда:

- активация системы металлопротеиназ;
- синергическая активность ФНО- $\alpha$  и других цитокинов (ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6,  $\gamma$ -интерферон) в процессах экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота в кардиомиоцитах и клетках эндотелия, что приводит к образованию пероксинитрита и стимуляции апоптоза кардиомиоцитов в интактных и отдаленных от зоны ИМ участках.

Комплекс этих процессов оказывает неблагоприятное воздействие на инотропную функцию миокарда, способствует развитию эксцентрической гипертрофии, глобальной дилатации и дисфункции ЛЖ [18].

**Роль С-реактивного белка в активности воспаления при ИМ.** Достоверным маркером воспаления, а также наиболее значимым и изученным предиктором развития ишемической болезни сердца является С-реактивный белок (СРБ). Этот белок относится к семейству неспецифических острофазовых маркеров. Предполагается, что он играет роль активатора фагоцитоза, инициирует запуск системы комплемента, осуществляя таким образом механизмы антибактериальной защиты. Кроме этого, он стимулирует выделение ряда других провоспалительных цитокинов, которые способствуют миграции иммунокомпетентных клеток, в частности моноцитов, в очаг воспаления. Многочисленные данные свидетельствуют, что СРБ оказывает негативное влияние на процессы сосудистого воспаления, способствуя не только прогрессии, но и дестабилизации покрышки бляшек. По данным четырнадцатилетнего североамериканского эпидемиологического наблюдения ок. 15 000 исходно здоровых мужчин, была выявлена ассоциация концентраций СРБ с частотой сосудистых катастроф (ИМ и инсульт). Величины СРБ более 2,0 мг/л тесно коррелировали с риском ИМ в 2,9 раза, а инсульта – в 1,9 [19].

Наблюдение ок. 28 000 женщин в возрасте 45 лет и старше в рамках эпидемиологического проекта Women's Health Study (WHS) за период 8 лет позволило установить ассоциации между величинами СРБ и рисками сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация миокарда).

Метаанализ 22 проспективных исследований (7 068 больных, наблюдавшихся в среднем на протяжении 12 лет) [20] подтвердил клинко-прогностическое значение уровней СРБ в развитии у пациентов с ИБС отдаленных кардиоваскулярных событий.

У пациентов с диагностированным ИМ уровни СРБ повышаются уже на этапе болевого синдрома, через 8 часов возрастают в 2 раза, достигая своего пика на 1–3-й день заболевания. В дальнейшем наблюдается снижение уровня данного маркера. Сохранение высоких кон-

центраций СРБ после разрешения ИМ может служить прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания: смерти, разрыва миокарда или формирования апикальной аневризмы с тромбом ЛЖ. В случае выявления высоких уровней СРБ у пациентов со стабильной ИБС и минимальными изменениями коронарных артерий по результатам коронарографии следует предполагать такой же высокий риск смерти, как и у пациентов с выраженным стенотическим атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Кроме того, уровень СРБ использовали как предиктор клинических исходов при коронарной ангиопластике. Частота развития осложнений после коронарной ангиопластики увеличивалась в 2 раза при выявлении повышенного уровня СРБ в сравнении с группой лиц с нормальным уровнем данного биомаркера. Другими авторами было показано, что увеличение СРБ после данной процедуры сопровождается увеличением риска возникновения осложнений, таких как острый тромбоз, развитие ИМ, ранней постинфарктной стенокардии и рестеноза при наблюдении в течение одного года (у 67 % пациентов с высокими уровнями СРБ и у 27 % – с нормальной концентрацией СРБ) [19, 20].

В ряде клинических работ также показано, что у пациентов с острым ИМ после проведения первичной коронарной ангиопластики отмечено существенное увеличение плазменной активности С-реактивного белка, определенное высокочувствительным методом (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP). Также у данной группы пациентов отмечается увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 и уровней белков терминальной фазы каскада комплемента. Уровни данных биомаркеров достоверно ассоциированы с размерами зоны ИМ и показателями ремоделирования ЛЖ, установленными по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии через 2 месяца после ангиопластики [21].

У пациентов с нестабильной стенокардией (НС) установлены более высокие сывороточные уровни hs-CRP, чем у лиц со стенокардией напряжения. При этом у лиц с ИБС, у которых развился острый ИМ, уровни hs-CRP существенно повышались относительно исходных концентраций [18–20].

По данным ряда авторов, с целью стратификации риска ранней (до 14 дней) летальности у пациентов с ОКС наиболее информативным представляется сочетанное определение hs-CRP и уровня сердечного тропонина Т [19–21].

Таким образом, можно заключить, что повышенное содержание hs-CRP является достоверным признаком атеросклероза, атеротромбоза и локального воспаления в миокарде как в острой фазе ИМ, так и в постинфарктном периоде. Учитывая вышеизложенное, становится очевидным, что оценка активности миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании и прогрессировании ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ, по данным сывороточных уровней их биомаркеров представляет дополнительный научно-практический интерес [22, 23].

Целью проведенного собственного исследования была оценка активности сывороточных уровней NT-proBNP и hs-CRP на различных этапах ИМ и их сопоставление с эхокардиографическими показателями в процессе наблюдения пациентов в острой фазе ИМ и в раннем постинфарктном периоде (1 месяц).

В таблицах 1 и 2 представлены средние уровни NT-proBNP и hs-CRP на всех этапах лабораторной оценки у пациентов обеих групп соответственно.

**Сывороточные уровни аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида у выделенных групп пациентов в острой фазе инфаркта миокарда и постинфарктном периоде (M ± SD)**

Группы больных	NT-proBNP-1 пг/мл	NT-proBNP-2 пг/мл	NT-proBNP-3 пг/мл	NT-proBNP-4 пг/мл	p
Группа 1 (31)	401,5 ± 117,4	1311,5 ± 542,5	1187,1 ± 472,6	930,2 ± 230,9	< 0,05
Группа 2 (32)	185,8 ± 73,5*	357,1 ± 45,9*	254,6 ± 62,2*	172,0 ± 46,6*	

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ИМ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; NT-proBNP – аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; NT-proBNP-1 – определенный в первые сутки; NT-proBNP-2 – определенный на третьи сутки; NT-proBNP-3 – определенный на 7–10 сутки; NT-proBNP-4 – определенный через 1 месяц от начала ИМ; \* – различия значимы при сравнении пар соответствующих показателей на уровне  $p < 0,05$ .

Согласно данным, представленным в таблице 1, пациенты группы 2 в сравнении с группой 1 имели статистически значимо более высокие уровни сыворо-

точного маркера миокардиального стресса NT-proBNP ( $< 0,05$ ).

Таблица 2

**Сывороточные уровни высокочувствительного С-реактивного белка у выделенных групп пациентов в острой фазе инфаркта миокарда и постинфарктном периоде (M ± SD)**

Группы больных	hs-CRP -1 мг/л	hs-CRP -2 мг/л	hs-CRP -3 мг/л	hs-CRP -4 мг/л	p
Группа 1 (31)	6,2 ± 1,3*	39,7 ± 12,4*	16,8 ± 4,3*	5,3 ± 1,2*	< 0,05
Группа 2 (32)	2,1 ± 1,2	15,5 ± 4,6	8,7 ± 2,4	1,9 ± 0,5	

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ИМ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок; hs-CRP-1 – определенный в первые сутки; hs-CRP-2 – определенный на третьи сутки; hs-CRP-3 – определенный на 7–10 сутки; hs-CRP-4 – определенный через 1 месяц от начала ИМ; \* – различия значимы при сравнении пар соответствующих показателей на уровне  $p < 0,05$ .

По данным таблицы 2, больные ИМ группы 2 в сравнении с пациентами группы 1 аналогично демонстрировали статистически значимо более высокие концентрации маркера воспалительного ответа hs-CRP ( $< 0,05$ ).

Для определения корреляционной связи между эхокардиографическими показателями и уровнями биомаркеров был проведен анализ ранговой корреляции Спирмана. Согласно полученным данным, среди всех 63 пациентов величины ИКДО ЛЖ статистически значимо коррелировали с уровнями NT-proBNP, определенными через 1 месяц наблюдения ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), выявлена связь ФИ ЛЖ с концентрациями NT-proBNP, определенными через 1 месяц наблюдения ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ). Значения hs-CRP имели статистически значимую прямую связь средней силы со значениями ИКСО ЛЖ на первом месяце наблюдения пациентов после перенесенного ИМ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

Согласно данным интернациональной медицинской литературы, миокардиальный стресс и воспалительный ответ являются ключевыми патофизиологи-

ческими процессами, лежащими в основе формирования и прогрессирования ремоделирования миокарда у лиц, перенесших инфаркт миокарда.

Результаты собственного исследования демонстрируют статистически значимую активность сывороточных концентраций аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, а также уровней плазменной активности С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, в соответствии со степенью выраженности ремоделирования миокарда у больных как в острой фазе инфаркта миокарда, так и на постинфарктном этапе.

Оценка сывороточных уровней аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и плазменной активности С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, может быть использована в алгоритмах рискметрии для прогнозирования отдаленного развития хронической сердечной недостаточности у данной категории пациентов.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Pfeffer M., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990. Vol. 81, No. 4. P. 1161–1172.
2. Ibanez B., James S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 7, No. 39 (2). P. 119–177.
3. Flachskampf F., Schmid M., Rost C. Cardiac imaging after myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32, No. 3. P. 272–283.
4. Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodeling: a prevailing cause of heart failure // *Cardiology research and practice*. 2016. Vol. 1. P. 1–12.
5. Hendriks T., Minke H., Hartman J. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 33. P. 1415–1423.
6. Cochet A., Zeller M., Cottin Y. The Extent of Myocardial Damage Assessed by Contrast-enhanced MRI is a Major Determinant of N-BNP Concentration after Myocardial Infarction // *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 6. P. 555–560.
7. Brunner-La Rocca H. P., Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure // *Cardiac Failure Review*. 2019. Vol. 5, No. 1. P. 44.
8. Carvalho L. S. F. Change of BNP Between Admission and Discharge after ST-elevation Myocardial Infarction (Killip I) Improves Risk Prediction of Heart Failure, Death, and Recurrent Myocardial Infarction Compared to Single Isolated Measurement in Addition to the GRACE score // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019. Vol. 8, No. 7. P. 643–651.
9. Кухарчик Г. А. Матриксные металлопротеиназы и другие биомаркеры в определении прогноза выживаемости у пациентов, перенесших острый коронарный синдром // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013. № 3 (47). С. 33–36.
10. Zannad F., Rossignol F., Iraqi W., Extracellular Matrix Fibrotic Markers in Heart Failure // *Heart Fail. Rev*. 2010. Vol. 15. P. 319–330.
11. Jorda A., Rolda V., Garci M., Matrix metalloproteinase-1 and its Inhibitor, TIMP-1, in Systolic Heart Failure: Relation to Functional Data and Prognosis // *J. Intern. Med*. 2007. Vol. 262, No. 3. P. 385–392.
12. Vanhoutte D., Schellings M., Pinto Y., Relevance of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors after Myocardial Infarction: A Temporal and Spatial Window // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, No. 3. P. 604–613.
13. Sundstrom J., Evans J., Benjamin E. Relations of Plasma Total TIMP-1 Levels to Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Measures: the Framingham Heart Study // *Eur. Heart J*. 2004. Vol. 25, No. 17. P. 1509–1516.
14. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H. Prognostic Value of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 for Cardiovascular Death among Patients with Cardiovascular Disease: Results from the AtheroGene Study // *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 150–156.
15. Kelly D., Khan S., Thompson M., Plasma Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9: Novel Indicators of Left Ventricular Remodelling and Prognosis
1. Pfeffer M., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990. Vol. 81, No. 4. P. 1161–1172.
2. Ibanez B., James S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 7, No. 39 (2). P. 119–177.
3. Flachskampf F., Schmid M., Rost C. Cardiac imaging after myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32, No. 3. P. 272–283.
4. Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodeling: a prevailing cause of heart failure // *Cardiology research and practice*. 2016. Vol. 1. P. 1–12.
5. Hendriks T., Minke H., Hartman J. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 33. P. 1415–1423.
6. Cochet A., Zeller M., Cottin Y. The Extent of Myocardial Damage Assessed by Contrast-enhanced MRI is a Major Determinant of N-BNP Concentration after Myocardial Infarction // *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 6. P. 555–560.
7. Brunner-La Rocca H. P., Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure // *Cardiac Failure Review*. 2019. Vol. 5, No. 1. P. 44.
8. Carvalho L. S. F. Change of BNP Between Admission and Discharge after ST-elevation Myocardial Infarction (Killip I) Improves Risk Prediction of Heart Failure, Death, and Recurrent Myocardial Infarction Compared to Single Isolated Measurement in Addition to the GRACE score // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019. Vol. 8, No. 7. P. 643–651.
9. Kukharchik G. A. Matrix metalloproteinases and other biomarkers in determining the prediction of survival in patients undergoing acute coronary syndrome // *Preventive and clinical medicine*. 2013. No. 3 (47). P. 33–36 (In Russian).
10. Zannad F., Rossignol F., Iraqi W., Extracellular Matrix Fibrotic Markers in Heart Failure // *Heart Fail. Rev*. 2010. Vol. 15. P. 319–330.
11. Jorda A., Rolda V., Garci M., Matrix metalloproteinase-1 and its Inhibitor, TIMP-1, in Systolic Heart Failure: Relation to Functional Data and Prognosis // *J. Intern. Med*. 2007. Vol. 262, No. 3. P. 385–392.
12. Vanhoutte D., Schellings M., Pinto Y., Relevance of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors after Myocardial Infarction: A Temporal and Spatial Window // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, No. 3. P. 604–613.
13. Sundstrom J., Evans J., Benjamin E. Relations of Plasma Total TIMP-1 Levels to Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Measures: the Framingham Heart Study // *Eur. Heart J*. 2004. Vol. 25, No. 17. P. 1509–1516.
14. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H. Prognostic Value of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 for Cardiovascular Death among Patients with Cardiovascular Disease: Results from the AtheroGene Study // *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 150–156.
15. Kelly D., Khan S., Thompson M., Plasma Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9: Novel Indicators of Left Ventricular Remodelling and Prognosis



- after Acute Myocardial Infarction // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, No. 17. P. 2116–2124.
16. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
17. Хафизов Р. Р., Загидуллин Б. И., Загидуллин Н. Ш. и др. «Новые» биомаркеры при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Практическая медицина. 2014. № 6 (82). С. 48–52.
18. Быкова А. А., Думикян А. Ш., Азизова О. А. и др. Окисляемость липидов в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. № 8 (3). С. 49–52.
19. Королева О. С., Затеишчиков Д. А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // Фарматека. 2007. № 8 (9). С. 30–36.
20. Ridker P. M. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease // Clin Chem. 2009. Vol 1. P. 209–215.
21. Скопец И. С., Везикова Н. Н., Марусенко И. М. и др. Роль биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании риска развития осложнений и отдаленных последствий у пациентов, переносящих острый коронарный синдром // Клинико-лабораторный консилиум. 2014. № 3–4 (50). С. 45–51.
22. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. for the Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 7. P. 132–140.
23. Scirica B. M. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 55, No. 14. P. 1403–1415.
- after Acute Myocardial Infarction // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, No. 17. P. 2116–2124.
16. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
17. Khafizov R. R., Zagidullin B. I., Zagidullin N. Sh. and others. “New” biomarkers in myocardial infarction with ST segment elevation // Practical medicine. 2014. No. 6 (82). P. 48–52 (In Russian).
18. Bykova A. A., Dumikyan A. Sh., Azizova O. A. and others. Plasma lipid oxidation in patients with acute coronary syndrome // Cardiology and cardiovascular surgery. 2015. No. 8 (3). P. 49–52 (In Russian).
19. Koroleva O. S., Zateyshchikov D. A. Biomarkers in cardiology: registration of intravascular inflammation // Farmateka. 2007. No. 8 (9). P. 30–36 (In Russian).
20. Ridker P. M. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease // Clin Chem. 2009. Vol 1. P. 209–215.
21. Skopets I. S., Vezikova N. N., Marusenko I. M. The role of biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in predicting the risk of complications and long-term effects in patients suffering from acute coronary syndrome // Clinical and laboratory consultation. 2014. No. 3–4 (50). P. 45–51 (In Russian).
22. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. for the Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 7. P. 132–140.
23. Scirica B. M. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 55, No. 14. P. 1403–1415.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Воробьев Антон Сергеевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: a.s.vorobyov@google.com

**Коваленко Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

**Николаев Константин Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия; профессор кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Урванцева Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: post@okd.ru

**Астраханцева Ирина Дмитриевна** – врач-кардиолог, заведующая отделом госпитализации с телемедицинским центром, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; преподаватель кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: astrakirina@yandex.ru

**Садыков Рустам Чулпанович** – исполняющий обязанности заведующего приемным отделением, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; аспирант кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: sadykov989@icloud.com

**Секисова Валерия Евгеньевна** – ординатор кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: valeriyasekissova@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Anton S. Vorobyov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Leading Researcher, Research and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University; Cardiologist, Hospitalization Unit with Telemedicine Center, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

E-mail: a.s.vorobyov@google.com

**Lyudmila V. Kovalenko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

**Konstantin Yu. Nikolaev** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Emergency Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Irina A. Urvantseva** – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

E-mail: post@okd.ru

**Irina D. Astrakhantseva** – Cardiologist, Hospitalization Unit with Telemedicine Center, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery"; Lecturer, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: astrakirina@yandex.ru

**Rustam Ch. Sadykov** – Acting Head, Admission Department, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery"; Postgraduate, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

Email: sadykov989@icloud.com

**Valeriya E. Sekissova** – Medical Resident, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: valeriyasekissova@mail.ru

# ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИОННЫЕ ОПЕРАЦИИ НА ЛЕГКИХ

А. О. Соловьев<sup>1,3</sup>, В. Т. Долгих<sup>2</sup>, О. Н. Новичкова<sup>3</sup>, Н. В. Говорова<sup>3</sup>,  
О. В. Леонов<sup>1</sup>, О. В. Соколова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия

<sup>2</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, Омск, Россия

**Цель** – на основании изменений концентрации интерлейкинов в сыворотке крови провести сравнительную оценку выраженности воспаления у пациентов со злокачественными новообразованиями легких во время операции и в раннем послеоперационном периоде в условиях различных видов анестезии и аналгезии. **Материал и методы.** Обследованы 24 пациента в возрасте от 45 до 50 лет, составившие основную группу и группу сравнения. В основной группе применяли мультимодальную анестезию-аналгезию с элементами симпатической блокады как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В группе сравнения использовали ингаляционно-внутривенную анестезию с последующей системной аналгезией морфином. Были определены четыре исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12 и 24 ч после операции. **Результаты.** В послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, имеются статистически значимые изменения концентрации исследованных цитокинов, что свидетельствует о наличии воспаления. Тяжесть воспалительного процесса в послеоперационном периоде при использовании различных методов обезболивания была различной. У пациентов, имевших в схемах анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, воспаление было более выраженным.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования легких, воспаление, туморнекротический фактор-альфа, интерлейкины 1β, 6, 10.

**Шифр специальности:** 14.03.03 – Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Соловьев Андрей Олегович, e-mail: solovevand@mail.ru

## DYNAMICS OF SERUM CYTOKINES AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION EXPRESSION IN PATIENTS AFTER LUNGS RESECTION

A. O. Solovlev<sup>1,3</sup>, V. T. Dolgikh<sup>2</sup>, O. N. Novichkova<sup>3</sup>, N. V. Govorova<sup>3</sup>, O. V. Leonov<sup>1</sup>, O. V. Sokolova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia

<sup>2</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**The aim** of the study is to take a comparative assessment of the inflammation severity in patients with lung neoplasms based on changes in the concentration of interleukins in serum during surgery and in the early postoperative period in the presence of various types of anaesthesia and analgesia. **Material and methods.** Twenty-four patients aged 45 to 50 years divided into the main group and the comparison group are examined. In the main group, multimodal anaesthesia-analgesia with elements of a sympathetic blockade is used both during the surgery and in the postoperative period. The inhaled-intravenous anaesthesia followed by systemic analgesia with morphine is used in the comparison group. Four research points are identified: before induction of anaesthesia, 1, 12, and 24 hours after surgery. **Results.** In the postoperative period, patients undergoing lungs resection have statistically significant changes in the concentration of the studied cytokines, which indicates the presence of inflammation. The severity of the inflammatory process in the postoperative period using different methods of anaesthesia varies. In patients who had the sympathetic blockade in anaesthesia-analgesia regimens, inflammation is more evident.

**Keywords:** lung malignancies, inflammation, tumor necrosis factor alpha, TNF-α, interleukins, IL-1β, IL-6, IL-10.

**Code:** 14.03.03 – Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Andrey O. Solovlev, e-mail: solovevand@mail.ru

**ВВЕДЕНИЕ**

Злокачественные новообразования легких занимают одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний [1–2]. Резекционные хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований легких относятся к категории высокого риска с учетом их высокой травматичности. Если сопоставимое с торакотомией повреждение, полученное в «дикой природе», неминуемо ведет к гибели макроорганизма, то применяемые в интра- и послеоперационном периоде технологии позволяют макроорганизму выжить. В первую очередь, это относится к различным методам анестезии-аналгезии [3]. Реализация типовой реакции на повреждение зависит от активации и взаимодействия как минимум двух систем. Одна из них призвана в максимально короткие сроки нейтрализовать эффекты воздействия стрессора на макроорганизм посредством активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и является филогенетически более молодой. Через 4–5 мин в месте повреждения начинается еще одна реакция, суть которой заключается в продукции неспецифическими клетками специфических веществ – запускается так называемый «цитокиновый каскад» [4], индуцирующий активацию врожденного иммунитета и факторов неспецифической резистентности. Активация цитокинового каскада изначально необходима для регуляции защитных реакций макроорганизма в месте повреждения путем привлечения различных типов клеток: лейкоцитов, эндотелиоцитов, эпителия и др. [5–7]. Так, важнейший провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (IL-6) – действует как индуктор выработки белков острой фазы, усиливает продукцию С-реактивного белка. В среднем плазменный уровень IL-6 достигает максимальных значений через 16–18 ч после воздействия повреждающего фактора. «Поставщиком» белка у эукариотов является гранулярная эндоплазматическая сеть. При поступлении информации о получении какого-то тяжелого повреждения либо недостоверной информации о необходимом количестве белка (размер повреждения не требует большого количества белка) активируются не только анаболические процессы убиквитирования, но и высвобождение из эндоплазматической сети аминокислот (будущих белков), которые находятся там в «свернутом» состоянии. В случае необходимости большого количества белков острой фазы наблюдается разворачивание этих цепей в просвете эндоплазматической сети, то есть происходит ответ развернутого белка (unfolded protein responses), что может привести к приостановке функционирования эндоплазматической сети и служить мощным проапоптотическим сигналом. Таким образом, использование различных методов анестезии-аналгезии можно оценивать и сравнивать по эффективности антицитокинового воздействия, а именно с позиций клинической патофизиологии.

**Цель** – на основании изменений концентрации интерлейкинов в сыворотке крови провести сравнительную оценку выраженности воспаления у пациентов со злокачественными новообразованиями легких во время операции и в раннем послеоперационном периоде в условиях различных видов анестезии и аналгезии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследованы 24 пациента в возрасте от 45 до 50 лет, перенесшие операции по поводу злокачественных новообразований легких в объеме лобэктомии, которые составили основную группу и группу сравнения. Ввиду малочисленности группы были максимально однородными. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 45–50 лет, объем операции – не более лобэктомии. Критерии исключения: женский пол, наличие сопутствующей патологии – сахарного диабета, ишемической болезни сердца, прием  $\beta$ -блокаторов, кровопотеря во время операции более 500 мл. Пациентам основной группы была проведена многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия в условиях миоплегии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В эпидуральное пространство, катетеризированное на уровне Th-5–Th-6, вводили трехкомпонентную смесь: ропивакаин 0,2 % (ропивакаин Каби, Фрезениус Каби, Германия), фентанил и эпинефрин. Больные группы сравнения получали ингаляционно-внутривенную анестезию на основе севофлурана (Севоран, Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания) и эпинефрина (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в условиях миоплегии и ИВЛ. В послеоперационном периоде с целью аналгезии пациентам основной группы продолжали вводить трехкомпонентную смесь эпидурально, пациентам группы сравнения – морфин 30 мг/сут. методом титрования. Дополнительно все больные получали парацетамол внутривенно по 3 г в сутки. Интенсивность боли у всех пациентов не превышала 2–3 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Содержание IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 в сыворотке крови исследовали методом трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-Бэст», Россия). Изучаемые показатели оценивали в четырех исследовательских точках: перед вводимой анестезией, через 1, 12 и 24 ч после операции. Через час после операции (2-я исследовательская точка) пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были отлучены от аппарата ИВЛ и не имели эндотрахеальных трубок.

Проверку характера распределения полученных данных проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для парного сравнения независимых выборок. Результаты представлены как медиана (Me) и средний интерквартильный размах (Q1–Q75). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Динамика уровней исследованных в работе цитокинов представлена на рисунках 1 и 2.

IL-1 относится к провоспалительным цитокинам, состоит из трех молекул, одной из которых является IL-1 $\beta$ . Период его полураспада составляет около 6 мин [8]. Вырабатывается преимущественно стимулированными моноцитами и макрофагами и в меньшей степени нейтрофилами; участвует в локальном иммунном ответе путем активации нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов. Повышенные значения IL-1 могут обуславливать



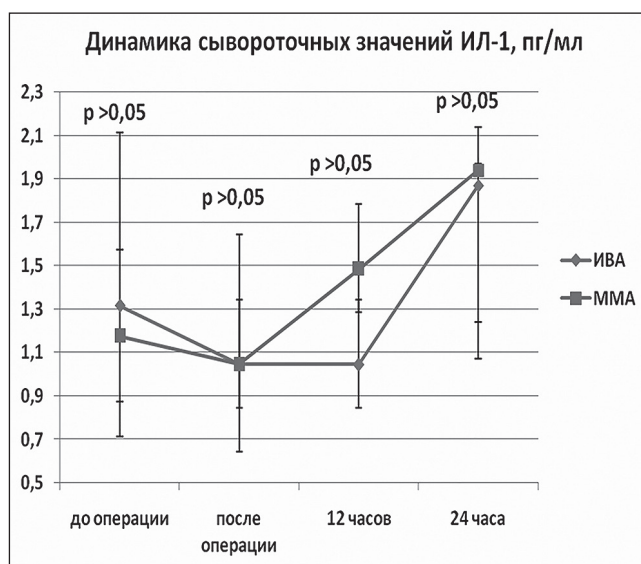


Рис. 1. Динамика сывороточных значений ИЛ-1 у пациентов, перенесших резекционные операции на легких по поводу злокачественных новообразований в условиях различных видов анестезии-аналгезии

Примечание: ММА – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия. Здесь и на рисунках 2–4:  $p < 0,05$  (критерий Манна – Уитни для парного сравнения независимых выборок).

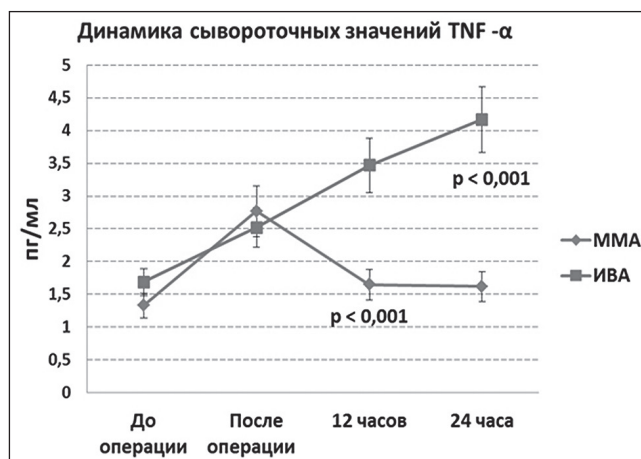


Рис. 2. Динамика сывороточных значений TNF-α у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких в условиях различных вариантов анестезии-аналгезии

Примечание: ММА – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия.

выраженную лихорадку [5]. При сравнительном анализе группы статистически значимо не различались по уровню содержания в сыворотке крови этого цитокина, но в обеих группах было отмечено увеличение его концентрации на протяжении всего исследуемого периода с максимумом к концу первых суток (4-я исследовательская точка) (рис. 1).

При изучении динамики провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) – в сыворотке крови отмечено, что у пациентов обеих групп ни в одной исследовательской точке не было

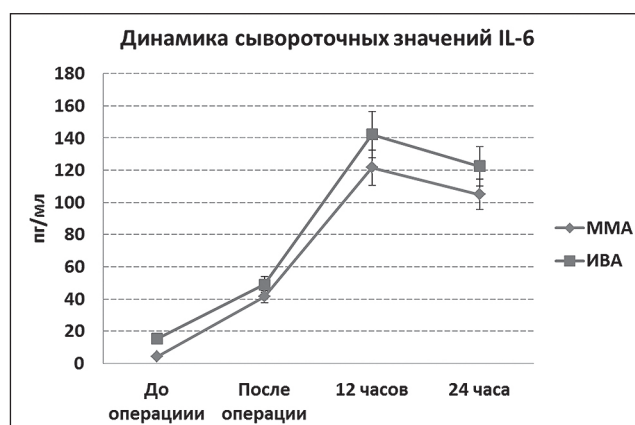


Рис. 3. Динамика сывороточных значений ИЛ-6 у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких в условиях различных вариантов анестезии-аналгезии

Примечание: ММА – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия.

превышения референсных значений. Перед оперативным вмешательством (1-я исследовательская точка), через час после окончания операции (2-я исследовательская точка) статистической разницы по этому показателю в обеих группах не отмечено. Через 12 ч после окончания оперативного вмешательства (3-я исследовательская точка) выявлена статистически значимая разница – значения TNF-α у пациентов основной группы были меньше на 57,1 %, чем у пациентов группы сравнения. К концу первых суток (4-я исследовательская точка) разница в группах была еще более выражена и составила 64,3 % (рис. 2).

Более высокие значения концентрации TNF-α (не выходящие за пределы верхних референсных значений) у пациентов без симпатической блокады в послеоперационном периоде могут быть расценены как возможная причина формирования сигнала к апоптозу по внешнему или внутреннему пути посредством активации выработки макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1β.

ИЛ-6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, определяющих синтез острофазовых белков. В некоторых работах отмечена корреляция секреции ИЛ-6 с тяжестью травмы, длительностью операции и риском послеоперационных осложнений [9, 10]. При изучении динамики уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-6 в обеих группах в первых двух исследовательских точках статистически значимых различий не выявлено. В 3-й исследовательской точке уровни ИЛ-6 у пациентов группы сравнения превышали аналогичный показатель в основной группе на 13,6 %. В обеих группах этот показатель значительно превышал верхние референсные значения. К концу первых суток значения ИЛ-6 у пациентов обеих групп несколько снизились, но находились за пределами верхних референсных значений. У пациентов группы сравнения этот показатель был выше на 15 % (рис. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что ИЛ-6 у пациентов обеих групп имел максимальные значения через 12 ч после оперативного вмешательства. Судя по динамике провоспалительных цитокинов, в последующем уровень анаболических процессов в организме значительно снижается.

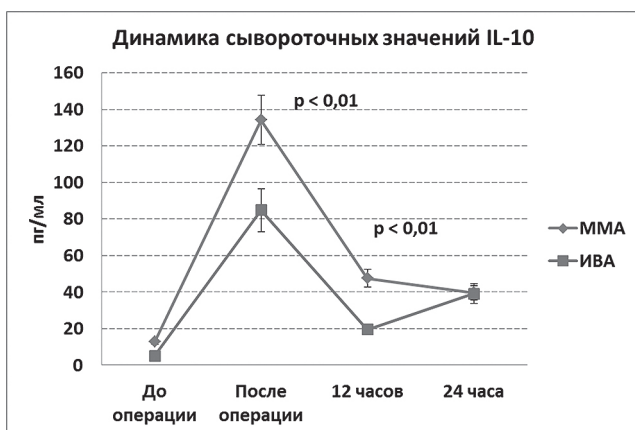


Рис. 4. Динамика сывороточных значений IL-10 у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких в условиях различных вариантов анестезии-аналгезии

Примечание: MMA – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия.

Показатели IL-10 были в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, но уже через 1 ч после окончания хирургического лечения увеличивались и многократно превышали верхние референсные значения. Характерно, что у пациентов основной группы значения IL-10 были статистически значимо выше и разница составляла 35,6 %. У пациентов, имевших в составе анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, более высокие значения IL-10 через один час после операции сочетались с меньшими значениями IL-6 через 12 ч. Возможно, более высокие значения IL-10 в этой исследовательской точке связаны с выходом за пределы цитозоля интерлейкинов, содержащихся в фагоцитах, подвергшихся апоптозу либо некрозу

[11]. Подобный выход может свидетельствовать о гибели нейтрофилов путем некроза с формированием экстрацеллюлярных интерлейкиновых «ловушек» [12–13]. Ситуация у пациентов, которым применялась системная аналгезия, была диаметрально противоположной.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, отмечаются статистически значимые изменения концентрации исследованных цитокинов, что свидетельствует о развитии воспаления в ответ на повреждение. У пациентов, имевших в схемах анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, процесс воспаления имел свои особенности, о чем свидетельствуют более высокие концентрации в сыворотке крови противовоспалительных интерлейкинов. Подобные различия могут быть обусловлены отсутствием гиперкортизолемии в интраоперационном периоде у пациентов с мультимодальной анестезией-аналгезией, что способствует большим значениям уровня разнонаправленных интерлейкинов именно в период от 12 до 16 часов после повреждения. По нашему мнению, в условиях раннего послеоперационного периода основная задача заключается именно в уменьшении повреждающего воздействия метаболических процессов, что должно достигаться «щадящим» отношением к тканям со стороны хирурга в сочетании с обоснованными с точки зрения патофизиологии методами анестезии-аналгезии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, согласны нести ответственность за все аспекты работы, обеспечивая надлежащее расследование и решение вопросов, связанных с точностью или целесообразностью любой части работы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000. 600 с.
2. Мерабишвили В. М., Дятченко О. Т. Статистика рака легкого: заболеваемость, смертность, выживаемость // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3–7.
3. Горобец Е. С. Мультимодальная комбинированная анестезия при выполнении травматичных хирургических вмешательств // Общая реаниматология. 2009. № 3. С. 45–50.
4. Weledji E. P. Citocynes and Metabolic Response to Surgery // J Clin Cell Immunol. 2014. No. 5 (2). P. 1–5.
5. Ильина А. Е., Станислав М. Л., Денисов Л. Н., Насонов Е. Л. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень // Научно-практическая ревматология. 2011. № 3. С. 62–71.
6. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 1 (1). С. 9–16.
7. Ben Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and Receptors Involved in Recruitment on Inflammatory Cells // J Biol Chem. 1995. No. 270. P. 11703–11706.
8. Ferguson K. L., Taheri P., Rodriguez J., Tonapi V., Cardellio A., Dechert R. Tumor Necrosis Factor Activity Increases in the

### REFERENCES

1. Trakhtenberg A. Kh., Chissov V. I. Klinicheskaya onkopulmonologiya. Moscow. 2000. 600 p. (In Russian).
2. Merabishvili V. M., Dyatchenko O. T. Statistics of Lung Cancer: Morbidity, Mortality, Survival // Practical Oncology. 2000. No. 3. P. 3–7. (In Russian).
3. Gorobets E. S. Multimodal Combined Anesthesia when Performing Traumatic Surgical Interventions // General resuscitation. 2009. No. 3. P. 45–50. (In Russian).
4. Weledji E. P. Citocynes and Metabolic Response to Surgery // J Clin Cell Immunol. 2014. No. 5 (2). P. 1–5.
5. Ilina A. E., Stanislav M. L., Denisov L. N., Nasonov E. L. Interleukin-1 as a Mediator of Inflammation and Therapeutic Target // Nauchno-prakticheskaya rheumatology. 2011. No. 3. P. 62–71. (In Russian).
6. Simbirtsev A. S. Cytokines – a New System of Regulation of Protective Reactions of the Organism // Cytokines and Inflammation. 2002. No. 1 (1). P. 9–16. (In Russian).
7. Ben Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and Receptors Involved in Recruitment on Inflammatory Cells // J Biol Chem. 1995. No. 270. P. 11703–11706.
8. Ferguson K. L., Taheri P., Rodriguez J., Tonapi V., Cardellio A., Dechert R. Tumor Necrosis Factor Activity Increases in the

- Early Response to Trauma // *Acad Emerg Med*. 1997. No. 4. P. 1035–1040.
9. Nast-Kolb D., Waydhas C., Cippner C., Schneider I., Trupka A. A., Ruchholtz S., Zel R., Schweiberer L., Jochum M. Indicators the Posttraumatic Inflammatory Response Correlate with Organ Failure in Patients with Multiple Injuries // *J Trauma*. 1997. No. 42. P. 446–454.
  10. Brocher A. C., Toft P. Pathophysiology of the Systemic Inflammatory Response after Major Accidental Trauma // *Scand J Trauma, Res and Emerg Med*. 2009. No. 17. P. 43. DOI 10.1186/1757-7241-17-43.
  11. Danial N., Korsmeyer S. Cell Death: Critical Control Points // *Cell*. 2004. No. 116. P. 205–219.
  12. Brinkman V., Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: is Immunity the Second Function of Chromatin? // *J Cell Biology*. 2012. No. 198 (5). P. 773–783.
  13. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B. M. Platelets Induce Neutrophil Extracellular Traps in Transfusion-Related Acute Lung Injury // *J Clin Invest*. 2012. No. 122 (7). P. 2661–2671.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Соловьев Андрей Олегович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: solovevandram@mail.ru

**Долгих Владимир Терентьевич** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

**Новичкова Ольга Николаевна** – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: Novichkova\_ON@mail.ru

**Говорова Наталья Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: nataly12@yandex.ru

**Леонов Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: leonov\_oleg@mail.ru

**Соколова Ольга Владимировна** – заведующая клинико-диагностическим отделением, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: laboratory\_omsk@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS

**Andrey O. Solovlev** – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: solovevandram@mail.ru

**Vladimir T. Dolgikh** – Honoured Science Worker of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia.

E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

**Olga N. Novichkova** – Anaesthesiologist-reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: Novichkova\_ON@mail.ru

**Natalya V. Govorova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Reanimation Department of Further Training, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: nataly12@yandex.ru

**Oleg V. Leonov** – Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Chief Medical Officer, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: leonov\_oleg@mail.ru

**Olga V. Sokolova** – Head, Clinical and Diagnostic Department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: laboratory\_omsk@mail.ru

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТУБУЛОПАТИЯ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИЗНАКОВ НА ОСНОВАНИИ ПРЕДСТАВЛЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Л. Н. Верижникова, Г. Г. Громова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – проанализировать механизмы формирования, сложность диагностики и особенности течения наследственной тубулопатии как редко встречаемой патологии почек и определить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость ее признаков на примере клинического случая. **Материал и методы.** Проведен анализ ведения случая наследственной тубулопатии – патологии почек (болезни Дента) – с 14-летним анамнезом на момент диагностики и трехлетним катамнезом ее течения у пациента. **Результаты.** Описанный случай болезни Дента относится к наследственным и/или врожденным нефропатиям и имеет гетерогенную молекулярно-генетическую основу развития. Клинические проявления болезни скудные, что затрудняет диагностику и своевременное лечение с позиции механизмов формирования патологии. Данное заболевание проявляется полиморфизмом лабораторных изменений в моче и крови, ранним развитием хронической болезни почек. Для верификации наследственной нефропатии необходимо генетическое типирование патогномоничных генов.

**Ключевые слова:** протеинурия, наследственная тубулопатия.

**Шифр специальности:** 14.03.03 – Патологическая физиология;

14.01.04 – Внутренние болезни.

**Автор для переписки:** Верижникова Людмила Николаевна, e-mail: x218am@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Дебют мочевого синдрома в раннем возрасте, тем более в младенчестве, всегда требует исключения врожден-

ной и/или наследственной патологии, а раннее развитие хронической почечной недостаточности и генеалогии-

## INHERITED TUBULOPATHY: MECHANISMS OF PATHOLOGY FORMATION, CLINICAL AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SIGNS BASED ON THE PRESENTED CLINICAL CASE

L. N. Verizhnikova, G. G. Gromova

Surgut State University, Surgut, Russia

**The aim** of the study is to analyze the mechanisms of formation, the complexity of diagnostics and the course of inherited tubulopathy as a rare pathology of the kidneys and to determine the clinical and differential diagnostic significance of its signs on the example of a clinical case. **Material and methods.** An analysis of case management for inherited tubulopathy is made: pathology of the kidneys (Dent's disease), with a 14-year-history at the time of diagnostics and a 3-year-follow-up of its course in the patient. **Results.** The described case of Dent's disease refers to inherited and/or congenital nephropathies and has a heterogeneous molecular genetic basis for development. The clinical manifestations of the disease are scarce, which complicates the diagnostics and timely treatment from the perspective of the mechanisms for pathology formation. This disease is manifested by polymorphism of laboratory changes in urine and blood and early development of chronic kidney disease. To verify inherited nephropathy, genetic typing of pathognomonic genes is necessary.

**Keywords:** proteinuria, inherited tubulopathy.

**Code:** 14.03.03 – Pathophysiology;

14.01.04 – Internal Diseases.

**Corresponding Author:** Lyudmila N. Verizhnikova, e-mail: x218am@mail.ru



ческий анамнез, повторяющаяся почечная патология в одном и/или нескольких поколениях семьи в первую очередь служат подтверждению наследственных и/или врожденных нефропатий. Диагностика врожденных и наследственных заболеваний почек, когда они не сопровождаются костными или другими внешними симптомами, достаточно сложна [1]. В ряде случаев первым признаком нефропатий может быть мочевого синдром [2, 3].

Любые выявляемые при лабораторном исследовании изменения в моче в виде альбуминурии, эритроцитурии, цилиндрурии и лейкоцитурии называются патологическим мочевым синдромом. По характеристикам он может быть изолированным, когда в моче выявляется только один из перечисленных лабораторных симптомов, или смешанным, когда в моче их обнаруживается два и более. К дополнительным характеристикам лабораторного (мочевого) синдрома относится его длительность: транзиторный – выявляется однократно при исследовании мочи; стойкий – обнаруживается при повторных анализах; рецидивирующий – регистрируется эпизодически [1, 3].

В раннем детстве чаще всего имеют место инфекции мочевыводящих путей, реже – аномалии развития органов мочеотделения, также характеризующиеся изменениями мочевого осадка. Возможны варианты нормы в виде выделения с мочой незначительного количества белка, который попадает в первичную мочу через клубочковый фильтр и полностью реабсорбируется в канальцах. В этих ситуациях физиологическая протеинурия не превышает 100–150 мг/сут с уровнем альбуминурии 10–30 мг/сут. [2].

Другие причины выделения альбуминов с мочой следует относить к патологическим. Если альбуминурия персистирует в течение 3 месяцев, то даже при отсутствии других параметров патологического мочевого осадка данный признак может быть единственным критерием хронической болезни почек [2]. Альбуминурия более 10 мг/сут. является кардинальным, а в некоторых случаях – единственным маркером почечного повреждения и признаком хронической болезни почек [2].

Причин протеинурии – ренальной, пре- и постральной – множество. Развитие протеинурии может быть связано со всеми заболеваниями органов мочевыводящей системы, острыми инфекционными заболеваниями, заболеваниями печени, кишечника, токсическим воздействием после ожогов, травм и операций, отравлениями солями тяжелых металлов. Почечная протеинурия может носить и тубулярный характер (неспособность проксимальных канальцев реабсорбировать альбумины, профильтрованные в нормальных клубочках). Тубулярная протеинурия может встречаться при пиелонефрите, врожденных тубулопатиях, интерстициальном нефрите [4]. С учетом этиологии и механизмов патологии преренальная протеинурия может быть обусловлена повышением уровня белка в крови вследствие его избыточного алиментарного потребления либо иных причин – повышенного распада тканей при ожогах, гемолизах, онкологических процессах. Как правило, она массивная, неселективная, с превышением белка в порции мочи 3,5 г/л. Описана ортостатическая протеинурия – появление белка в моче при длительном стоянии. Встречается она у 20 % детей и подростков, достигает 1 г/л и купируется в горизонтальном положении. Причины ее до сих пор неизвестны [3, 4].

Функциональная протеинурия может встречаться при интенсивной физической нагрузке как следствие воздействия молочной кислоты на проницаемость клу-

бочковых капилляров; при переохлаждении и стрессах вследствие нарушения почечного кровообращения. Уровень протеинурии в этих случаях может достигать 2–10 г/л, быстро купируется после прекращения воздействия повреждающего фактора [2]. Пострентальная протеинурия является следствием воспалительного экссудата при инфекции мочевыводящих путей.

Мочевого синдром при патологии почек может быть представлен эритроцитурией – появлением в общем анализе мочи трех и более эритроцитов, не сопровождающимся изменением цвета мочи. По морфологии выделяют измененную (выщелоченные эритроциты не содержат гемоглобина) и неизменную (эритроциты содержат гемоглобин) эритроцитурии. Измененная эритроцитурия встречается при гломерулонефритах, интерстициальных повреждениях почек, системных васкулитах (почечные ангииты), туберкулезе почек, врожденной аномалии органов мочевой системы, наследственной нефропатии (поликистоз, синдром Альпорта и др.); неизменная – при циститах, мочекаменной болезни, гипертрофии и раке предстательной железы. Появление эритроцитов в моче может быть результатом контаминации мочи ректального, перинеального и генитального происхождения [5].

Цилиндрурия как другой компонент патологического мочевого синдрома при патологии почек преимущественно ассоциирована с хроническими заболеваниями почек. Цилиндры образуются в восходящей части петли Генле, дистальных канальцах и собирающих трубочках почки и состоят из гликопротеина, или уромодулина. В определенных условиях волокна уромодулина агрегируют и образуют цилиндры. Это возможно при повышенной тубулярной концентрации белков в ультрафильтрате, низком тубулярном значении pH, высокой тубулярной осмоляльности мочи. Гиалиновые цилиндры определяются в моче при любых заболеваниях почек, при гломерулонефритах они определяются в 100 % случаев. Но гиалиновые цилиндры могут встречаться и у здоровых людей после тяжелой физической нагрузки, а также при патологических состояниях и некоторых соматических заболеваниях (лихорадке, обезвоживании, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности). Зернистые цилиндры всегда свидетельствуют о повреждении почек [5].

Лейкоцитурия может быть инфекционной и асептической, бессимптомной и симптоматической, из нижних и верхних отделов мочевой системы, лейкоциты также могут контаминировать в мочу с наружных половых органов. Распознать ее причину позволяют посевы мочи и определение вида выделенных лейкоцитов. Лейкоцитурия всегда требует исключения инфекции органов мочевой системы [5].

Таким образом, лабораторные исследования в диагностическом поиске носят прикладной характер, а обнаружение мочевого синдрома, изолированного или смешанного, особенно при отсутствии клинических проявлений, всегда требует распознавания его причины, диагностики заболеваний почек или коморбидных состояний. Для этого проводится тщательный анализ анамнестических данных, объективного осмотра и результатов лечения, а иногда и многолетнее наблюдение для верификации диагноза.

При дебюте мочевого синдрома в раннем возрасте необходимо в первую очередь исключить врожденную и/или наследственную патологию, поэтому в диагностике наследственных нефропатий особая роль отводится генетическим исследованиям.

**Цель** – проанализировать механизмы формирования, сложность диагностики и особенности течения наследственной тубулопатии как редко встречаемой патологии почек и определить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость признаков, необходимых для ее диагностики на примере клинического случая.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая наследственной тубулопатии с 14-летним анамнезом на момент диагностики болезни Дента и трехлетним катамнезом ее течения у пациента. Исключались все возможные причины патологического мочевого синдрома по стандартам, порядкам оказания медицинской помощи, клиническим рекомендациям. Наследственная тубулопатия – болезнь Дента – верифицирована по комплексу клинических, лабораторных (генетических, инструментальных и гистологических) методов исследования в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями.

У пациента А. с младенчества, с 11-месячного возраста, регистрировался мочевого синдром (изначально в виде протеинурии, а в результате длительного диагностического поиска в 14-летнем возрасте у него была выявлена наследственная тубулопатия). Согласно клиническим рекомендациям в ходе обследований определялись общеклинические и биохимические лабораторные параметры крови и мочи, микробиологические маркеры флоры мочи, использовались инструментальные методы исследования. Наблюдение проводилось в течение всего периода педиатрами, нефрологом, врачом общей практики клиник г. Сургута Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Пациенту были проведены гистологические и генетические исследования в 2014 и 2018 годах. Нефробиопсия была осуществлена под УЗИ-контролем. Исследование генов NPHS1 и гена NPHS2 всей кодирующей области с прилежащими инотропными областями проведено методом автоматического секвестирования по Сенгеру в Российской детской клинической больнице Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (РДКБ ФГОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова) в соответствии с медико-экономическим стандартом оказания высокотехнологической медицинской помощи. Динамика заболевания, установленного в возрасте 15 лет, с анамнезом и двухлетним катамнезом описана хронологически с учетом механизмов формирования патологии в результатах настоящего исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Анамнез жизни:** мальчик 2003 года рождения от 1-й беременности, протекавшей с хронической урогенитальной инфекцией (кольпит) и анемией 1-й степени; срочные роды. Вес при рождении 3 950 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Находился на естественном вскармливании до 3 мес. Далее получал адаптированные смеси. Прибавка в весе хорошая: в 11 мес. вес 11 000 г, рост 79 см. Привит по индивидуальному календарю.

**Перенесенные заболевания:** респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа (2004), аллергический дерматит (2004), реактивная артропатия (2007).

**Генеалогический анамнез:** отягощен по сердечно-сосудистой патологии со стороны отца (смерть родственников со стороны отца от инфаркта, инсуль-

та). В семье младшая сестра – здорова, два младших брата-близнеца – с протеинурией, зарегистрированной в младенчестве.

**Анамнез заболевания:** дебют мочевого синдрома у пациента в возрасте 11 месяцев в виде протеинурии 0,066 г/л в общем анализе мочи (ОАМ), лейкоцитурии 5–8 в п/зр. В общем анализе крови (ОАК) анемия – гемоглобин (Hb) 97–103–108 г/л. (рис. 1). В амбулаторных условиях была диагностирована инфекция мочевой системы (ИМС), назначены уросептики.

В возрасте 1 г. 2 мес. ребенок был госпитализирован с жалобами на повышение температуры, беспокойство при мочеиспускании. Заболевание связывали с переохлаждением. При осмотре отмечалась отечность век. В ОАК – анемия 1-й ст. В ОАМ – гипостенурия, протеинурия, лейкоцитурия. Бактериологическое исследование мочи: выявлен рост золотистого стафилококка – 1 000 МЕ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек патологию не выявило. Были диагностированы: Острый пиелонефрит. Анемия (гемоглобин 97 г/л). Острый риносинусит. Ребенок получал антибактериальную и заместительную терапию (препаратами железа), был выписан в удовлетворительном состоянии, но мочевого синдром сохранялся (рис. 1).

В межгоспитальном периоде сохранялись периодическая протеинурия, лейкоцитурия до 15–20 в п/зр. в ОАМ (рис. 1).

Причиной последующих трех госпитализаций (в 3,6 года, 4 и 4,5 года) была стойкая протеинурия, достигающая 3,8 г/л в разовых порциях мочи (рис. 2). Жалоб при поступлении не было. Объективно состояние расценивалось как удовлетворительное. Лабораторные показатели представлены на рисунке 2. Был поставлен диагноз: Хронический пиелонефрит. В возрасте 4 лет был выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс и проведена его эндоскопическая коррекция. В этот же период диагностирован реактивный артрит и аскаридоз. В стационаре проводилась антибактериальная терапия и лечение препаратами: дипиридамом и комбинированное лекарственное средство, содержащее комплекс витаминов и минералов (Кальцинона).

С мая 2007 г. в ОАМ у больного появляется эритроцитурия. В 6 лет (2009 г.) ребенок был госпитализирован с жалобами на повышенную жажду, частые мочеиспускания. Объективно состояние было расценено как удовлетворительное. Был поставлен диагноз: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Латентное течение (рис. 2).

В связи с сохраняющейся протеинурией ребенок повторно был госпитализирован в стационар через 3 мес. (декабрь 2009 г.). Причиной госпитализации послужил сохраняющийся мочевого синдром (рис. 3). На этапе госпитализации в стационар были диагностированы: Хронический гломерулонефрит, изолированный мочевого синдром. Хроническая болезнь почек (ХБП) 1-й степени. Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина – 60 мл/мин. Проведено лечение: дипиридамом, токоферола ацетат и ретинол, аминофиллин. После выписки мочевого синдром сохранялся.

В 2014 г. (через 11 лет наблюдения) ребенок был направлен в Москву в РДКБ РНИМУ им. Н. И. Пирогова для проведения нефробиопсии (старт мочевого синдрома в младенчестве, снижение функции почек в раннем возрасте). Результаты морфологического исследования были необходимы для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

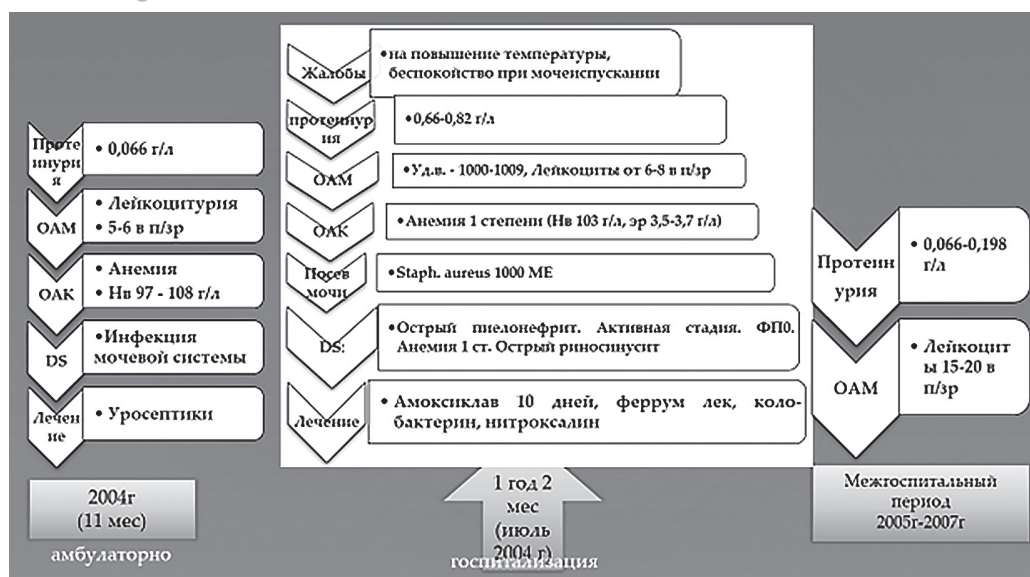


Рис. 1. Этапы обследования и лечения пациента А. в 2004 году (данные выписок из истории болезни)



Рис. 2. Этапы обследования и лечения пациента А. в 2009 году (данные выписки из истории болезни)

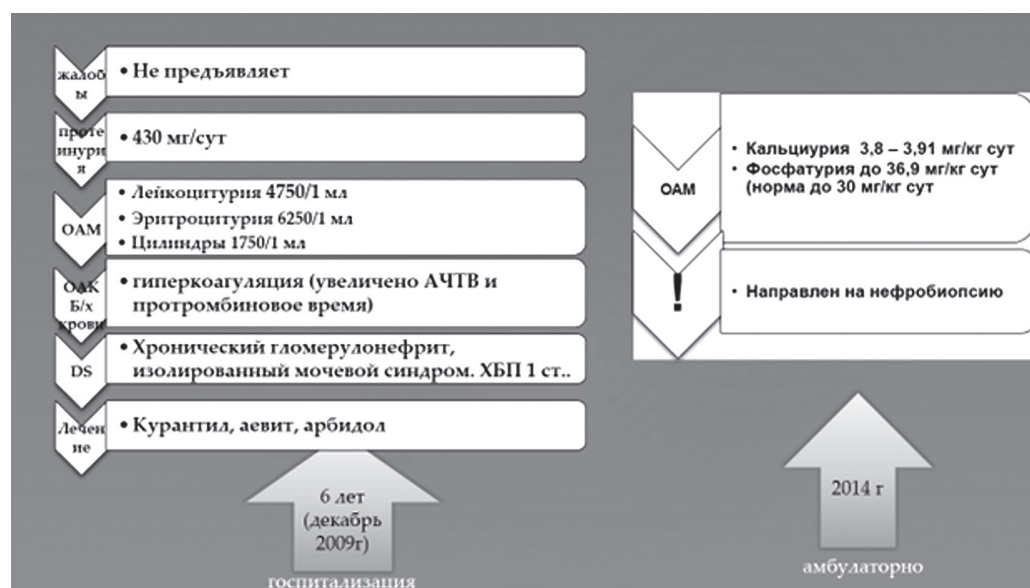


Рис. 3. Последующее наблюдение пациента А. в 6 и 13 лет (данные выписки из истории болезни)



В сентябре 2014 г. проведена нефробиопсия (19417/14): световая, электронная микроскопия; окраски: гематоксилин и эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону, Конго красным. При этом достаточным для морфологического исследования считается биоптат, содержащий не менее 8–10 клубочков [6]. В биоптате, полученном от нашего пациента, определялось 12 гломерул.

По литературным данным, морфологическая картина при наследственных нефропатиях характеризуется обнаружением клубочков различной величины, а также мелких клубочков и кист, возможно наличие склерозированных клубочков, лимфоцитарная инфильтрация интерстиция. При электронной микроскопии базальные мембраны гломерул тонкие с утолщением и одновременными участками просветления. Подобные изменения касались не только базальной мембраны гломерул, но и канальцев. Иммунные комплексы не обнаруживались [1, 3, 6].

При исследовании биоптата у нашего пациента выявлены клубочки различной величины: один маленький клубочек глобально склерозирован, остальные клубочки с несколько неравномерной толщиной стенок капиллярных петель. Пролiferативных и склеротических изменений нет. Канальцы преимущественно с тонкими базальными мембранами, нефроциты с зернистой цитоплазмой, некоторые с вакуолизированной цитоплазмой, с десквамацией апикальных частей в просвет. Имеются атрофичные канальцы с уплощенным нефротелием, содержащие в просвете ШИК-положительные массы, свидетельствующие о воспалении. Очаги перигломерулярного, перитубулярного и периваскулярного склероза интерстиция занимают около 10 % площади.

В зоне склероза отмечается умеренная мононуклеарная инфильтрация. Артериолы без особенностей. Артерий нет. При окраске Конго красным амилоид не выявлен. Иммунофлуоресценция: иммуноглобулины (Ig) A, Ig G, Ig M, C3, Clq – отрицательные. Электронномикроскопическое исследование: на плотных срезах 4 клубочка. Клубочки обычного размера, без гиперклеточности. Интерстиций без особенностей, слабая гидропическая дистрофия эпителия канальцев. Толщина и ультраструктура базальных мембран капилляров соответствуют норме. Малые отростки подоцитов сохранены, имеются очаги их распластывания. Депозитов нет. Данных за иммунокомплексное поражение и интерстициальное повреждение не выявлено.

Результат проведенной биопсии почек соответствовал норме, но мог наблюдаться и при болезни минимальных изменений (болезни малых отростков подоцитов) в период ремиссии [4].

По литературным данным, гистологическая картина при минимальных изменениях (окраска по Джонсу – Моури, x200) характеризуется исчезновением ножек подоцитов, умеренной гипертрофией мезангиальной клетки и образованием мембраноподобного вещества, при этом базальные мембраны не изменены. Также выявляется сглаженность или отсутствие малых отростков подоцитов. Они распластаны по наружной поверхности базальной мембраны клубочков, в их телах увеличено содержание вакуолей, лизосом и других органелл.

Биохимическое исследование мочи, проведенное в РДКБ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, выявило кальциурию и фосфатурию.

По результатам биопсии почек в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями [2] была

назначена глюкокортикостероидная терапия в дозе 60 мг (2 мг/кг в течение 8 недель) с последующим альтернативным режимом 60 мг/48 ч и постепенной полной отменой через 6 месяцев. Эффект от терапии был нестойким, и в связи с сохраняющейся протеинурией (до 1 375 мг/сут.) был назначен Циклоспорин 250 мг на 17 месяцев и 15 дней, но из-за сохраняющейся протеинурии препарат заменен на препарат Микофеноловая кислота 1 440 мг/сут. на 7 месяцев. В терапии были также Альфакальцидол 500 мг/сут., кальция карбонат 1,0 г/сут. и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (эналаприла малеат и гидрохлоротиазид) 5 мг/сут.

В феврале 2016 г. в семье появляются братья-близнецы, у которых с трехмесячного возраста регистрируется протеинурия. Это обстоятельство и отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии у нашего пациента (протеинурия сохранялась до 1 200 мг/сут) в сочетании с наличием в нефробиоптате клубочков различной величины потребовало исключения наследственной нефропатии.

Генетическое исследование методом автоматического секвенирования по методу Сенгера всей кодирующей области генов NPHS1 и NPHS2 дефектов не выявило [7, 8], что позволило исключить врожденный стероидрезистентный нефрит. Диагностированы гены NPHS1 и NPHS2. Ген NPHS1 расположен на длинном плече хромосомы 19 (19q13), содержит 29 экзонов, кодирует выработку нефрина – белка щелевой мембраны нефрона, обеспечивающего селективную протеинурию [7]. Ген NPHS2 расположен на длинном плече 1-й хромосомы (1q25–q31), кодирует синтез белка подоцин. При мутации гена развивается врожденный стероидрезистентный нефротический синдром [8–9].

Ретроспективный анализ истории болезни пациента (дебют мочевого синдрома в младенчестве с прогрессированием почечной недостаточности, стойкая гипокальцемия, эпизоды возможного отхождения мелкого конкремента (боль в пояснице в сочетании с частыми мочеиспусканиями, лейкоцитурией в 2004 и 2009 годах), признаки почечной дисплазии при биопсии почек (различная величина гломерул), гиперкальце- и гиперфосфатурия) и данные семейного анамнеза (протеинурия у младших братьев-близнецов с трехмесячного возраста и здоровая младшая сестра) позволили диагностировать у пациента болезнь Дента.

На фоне проведенной терапии у пациента восстановилась концентрационная способность почек (1019–1025), скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина восстановилась до 122 мл/мин.

В настоящее время пациент получает терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [2] (Колекальциферол, Кальция карбонат, Магне В6, Левонартин, Кудесан и Эналаприл 10 мг/сут. с нефропротективным действием).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание симптомов болезни Дента впервые были сделаны в 1964 г. К. Дентом и М. Фридманом. Эпидемиология заболевания неизвестна. Болезнь Дента – редкая наследственная нефропатия. В настоящее время известно 250 семей с данным заболеванием и 174 типа различных мутаций гена CLCN5 или OCRL1. В 25–35 % случаев поломки в указанных генах выявлены не были, однако возможно выявление дефектов других генов [1, 3].



Болезнь Дента характеризуется дисфункцией проксимальных почечных канальцев в виде низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии, фосфатурии с развитием нефрокальциноза/мочекаменной болезни, прогрессирующей почечной недостаточностью и рахитом. Дебют мочевого синдрома с прогрессированием почечной недостаточности выявляется в возрасте 3–5 лет [1, 3].

Ген CLCN5 расположен в коротком плече X-хромосомы в положении 11.23, кодирует синтез в проксимальных канальцах белка CIC-5, известного как H+/Cl-обменник [1, 8].

Ген OSCR1 расположен в длинном плече X хромосомы в положении 26.1, кодирует образование ферментов, которые модифицируют липидные молекулы в каждой клетке организма. Нарушение липидного обмена в почечных

канальцах проявляется в нарушении функции почек. Клинически может проявляться синдромом Фанкони [1, 3].

Таким образом, болезнь Дента имеет гетерогенную молекулярно-генетическую основу. Клинические проявления ее скудные и характеризуются в некоторых случаях развитием рахита или остеомалации, нефрокальциноза, отхождением мелких конкрементов. Данное заболевание проявляется полиморфизмом лабораторных изменений в моче и крови, ранним развитием хронической болезни почек. Для верификации наследственной нефропатии необходимо генетическое типирование патогномичных генов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Куликова К. С. Клинико-гормональные и молекулярно-генетические характеристики рахитоподобных заболеваний : дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 139 с.
2. Клинические рекомендации союза педиатров России. Тубулопатии у детей. 2016. 57 с.
3. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis // Clin J Am Soc Nephrol. 2015. No. 10. P. 1257–1272.
4. Клинические рекомендации союза педиатров России. Нефротический синдром у детей. 2014. 31 с.
5. Громова Г. Г., Верижникова Л. Н., Бурмасова А. В., Шувалова О. И. Инфекция мочевой системы у детей и подростков // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 4 (38). С. 8–12.
6. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И., Куприянов Ю. А., Мальцев Е. Г., Гуров Е. Ю., Умяров М. С., Сидоренков А. В. Опухоли почек // РМЖ. 2014. № 17. С. 2–6.
7. Корниенко В. Ю., Алябьева Н. М., Вашурина Т. В., Цыгин А. Н., Асанов А. Ю., Пинелис В. Г. Изучение гетерогенности гена NPHS2 у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом // Молодой ученый. 2012. Т. 2, № 1. С. 133–137.
8. Scheinman S. J., Pook M. A., Wooding C., Pang J. T., Frymoyer P. A., Thakker R. V. Mapping the Gene Causing X-linked Recessive Nephrolithiasis to xp11.22 by Linkage Studies // J Clin Invest. 1993. No. 91. P. 2351–2357.
9. Приходько Л. С., Папиз С. В., Баширова З. Р., Людвиг М. Являются ли мамы мальчиков с болезнью Дента бессимптомными носителями X-сцепленной тубулопатии? // Нефрология. 2018. Т. 22, № 2. С. 74–80.

#### REFERENCES

1. Kulikova K. S. Kliniko-gormonalnye i molekuliarno-geneticheskie kharakteristiki rakhitopodobnykh zabolevanii : Doctoral Dissertation (Medicine). Moscow, 2016. 139 p. (In Russian).
2. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia. Tubulopathy in children. 2016. 57 p. (In Russian).
3. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis // Clin J Am Soc Nephrol. 2015. No. 10. P. 1257–1272.
4. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia. Nephrotic syndrome in children. 2014. 31 p. (In Russian).
5. Gromova G. G., Verizhnikova L. N., Burmasova A. V., Shuvalova O. I. Urinary Tract Infection in Children and Adolescents // Vestnik SurGU. Medicina. 2018. No. 4 (38). P. 8–12. (In Russian).
6. Pushkar D. Yu., Rasner P. I., Kupriyanov Yu. A., Maltsev E. G., Gurov E. Yu., Umiarov M. S., Sidorenkov A. V. Opukholi pochek // RMZh. 2014. No. 17. P. 2–6. (In Russian).
7. Kornienko V. Yu., Aliabeveva N. M., Vashurina T. V., Tsygin A. N., Asanov A. Yu., Pinelis V. G. Izuchenie geterogennosti gena NPHS2 u detei so steroidrezistentnym nefroticheskim sindromom // Molodoi uchenyi. 2012. No. 1. Vol. 2, P. 133–137. (In Russian).
8. Scheinman S. J., Pook M. A., Wooding C., Pang J. T., Frymoyer P. A., Thakker R. V. Mapping the Gene Causing X-linked Recessive Nephrolithiasis to xp11.22 by Linkage Studies // J Clin Invest. 1993. No. 91. P. 2351–2357.
9. Prikhodko L. S., Papizh S. V., Bashirova Z. R., Liudvig M. Iavliaiutsia li mamy malchikov s boleznju Denta bessimptomnymi nositeliami Kh-stseplennoi tubulopatii? // Nefrologiia. 2018. Vol. 22, No. 2. P. 74–80. (In Russian).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Громова Галина Григорьевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: gmvagg@yandex.ru

**Верижникова Людмила Николаевна** – старший преподаватель кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: x218am@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS

**Galina G. Gromova** – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: gmvagg@yandex.ru

**Lyudmila N. Verizhnikova** – Senior Lecturer, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: x218am@mail.ru

# ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПЛОДОВ РОДА VACCINIUM, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЮГРЫ, В УСЛОВИЯХ IN VITRO

Е. А. Белова<sup>1</sup>, Е. А. Кривых<sup>2</sup>, Н. С. Кавушевская<sup>1</sup>,  
Л. К. Быстревская<sup>3</sup>, С. Б. Жаутикова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>3</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан

**Цель** – оценка потенциальных цитопротекторных свойств экстрактов северных ягод: клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) на клеточных культурах в условиях in vitro. **Материал и методы.** Для экстрактов плодов клюквы обыкновенной, черники обыкновенной, брусники обыкновенной и голубики обыкновенной охарактеризован количественный состав основных групп полифенолов, определен уровень антирадикальной активности в ABTS-тесте и описаны результаты исследования влияния исследуемых экстрактов на жизнеспособность клеток в тесте на цитотоксичность. **Результаты.** Установлено, что на первичной культуре альвеолярных макрофагов кролика и на перевиваемой культуре клеток почки эмбриона человека – HEK293 – исследуемые экстракты обладают цитопротекторным потенциалом, не обладают собственной цитотоксичностью и препятствуют развитию цитотоксического эффекта доxorубина.

**Ключевые слова:** северные ягоды, полифенолы, цитотоксичность, цитопротектор.

**Шифр специальности:** 14.03.03 – Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Кавушевская Наталья Сергеевна, e-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

86

## ВВЕДЕНИЕ

Традиционно к цитопротекторам относят обширную группу биологически активных веществ (БАВ) с различными механизмами действия, которые защищают мембраны и органеллы клеток от цитотоксиче-

ских воздействий различной этиологии. Наиболее распространенными являются желудочные и миокардиальные цитопротекторы [1–2]. Попытки воспроизведения цитопротекторного эффекта актуальны и для ци-

## CYTOPROTECTIVE POTENTIAL IN POLYPHENOLIC EXTRACTS OF VACCINIUM FRUITS GROWING IN THE UGRA TERRITORY IN VITRO

E. A. Belova<sup>1</sup>, E. A. Krivikh<sup>2</sup>, N. S. Kavushevskaya<sup>1</sup>, L. K. Bystrevskaya<sup>3</sup>, S. B. Zhautikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>3</sup> Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

**The aim** of the study is to assess the potential cytoprotective properties of extracts in northern berries: common cranberries (*Vaccinium oxycoccus* L.), bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.), lingonberries (*Vaccinium vitis-idaea* L.) and blueberries (*Vaccinium uliginosum* L.) on cell cultures in vitro. **Material and methods.** For the extracts of these fruits quantitative composition of the main groups of polyphenols is characterized and the level of antiradical activity in the ABTS test is determined. The study results of the effects on cell viability of extracts in the cytotoxicity test are described. **Results.** It is established that in the primary culture of rabbit alveolar macrophages and the passaged culture of human embryonic kidney cells (HEK293), the studied extracts do not possess own cytotoxicity and prevent the development of the cytotoxic effect of doxorubicin but possess cytoprotective potential.

**Keywords:** northern berries, polyphenols, cytotoxicity, cytoprotector.

**Code:** 14.03.03 – Pathophysiology.

**Corresponding author:** Natalya S. Kavushevskaya, e-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

тостатической/цитотоксической химиотерапии [3–4]. На сегодняшний день повышенное внимание исследователей привлекает группа цитопротекторов растительного происхождения (предполагаемых или верифицированных) с антирадикальным и антиоксидативным действием [5–7]. Поиск цитопротекторов интенсивно ведется среди многообразных полифенольных соединений пищевых ягод и фруктов [8]. По совокупности известных свойств северные темноокрашенные плоды растений рода *Vaccinium* семейства Вересковых (*Ericaceae*) вызывают несомненный интерес как объекты скрининга цитопротекторного потенциала [9–10]. Однако степень изученности полифенольных компонентов данных плодов, произрастающих в северо-западных районах Сибири, пока остается недостаточной для исчерпывающих выводов и оценки перспектив использования в качестве цитопротекторов.

**Цель** – оценка потенциальных цитопротекторных свойств экстрактов северных ягод: клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) на клеточных культурах в условиях *in vitro*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Плоды клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) были собраны в летне-осенний период 2018 года в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Тюменской области Российской Федерации. Начальная стадия обработки включала гомогенизацию ягод – 1 кг в 1 л воды при температуре 25 °C – и фильтрацию через сито. Субстрат экстрагировали с использованием 80 %-го этилового спирта (0,4 л) при температуре 25 °C. Спиртовой экстракт пропускали через фильтровальную бумагу и концентрировали при 35 °C с использованием роторного испарителя, суспендировали в воде (30 мл), а затем суспендировали с *n*-гексаном (3 × 30 мл), чтобы удалить каротиноиды, жиры и воски, в последующем дополнительно разводили в 90 мл 70 %-го этилового спирта для селективного извлечения флавонолов, антоцианов и проантоцианидинов. Получали водно-спиртовой экстракт гомогената плодов, концентрировали в вакууме и стандартизовали по общему содержанию полифенолов – 10 мг/мл.

Концентрацию полифенолов в образцах исследовали, используя коммерческий набор для определения концентрации полифенолов «Polyphenols folin-ciocalteu» (ENOLOGY line by BioSytems, Spain) в соответствии с инструкцией производителя реагента, по методу Singleton [11]. Результаты выражали в пересчете на галловую кислоту (мг галловой кислоты/мл ягодного концентрата).

Общее содержание флавоноидов измеряли с использованием модифицированного колориметрического метода. Образец 1 мл разбавленного отфильтрованного растительного концентрата смешивали с 0,1 мл 0,05 г/мл  $\text{NaNO}_2$ . Через 6 минут добавляли 0,1 мл 0,1 г/мл раствора  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Затем через 5 мин к смеси добавляли 1 мл 1 моль/л  $\text{NaOH}$ . Реакционный раствор перемешивали и оставляли на 15 мин, после чего измеряли поглощение при 510 нм. Количествен-

ное определение проводили на основе стандартной кривой кверцетина. Общее содержание флавоноидов рассчитывали и выражали в эквивалентах кверцетина (мг кверцетина/мл ягодного концентрата). Общее количество мономерных антоцианов определяли спектрофотометрически [12] на спектрофотометре Evolution 201 (Thermo Scientific), концентрации рассчитывали в мг/л эквивалента цианидин 3-О-глюкозида (cyanidin 3-O-glucoside).

ABTS-тест проводили по методу скрининга антиоксидантной активности, описанному R. Re и соавт. [13]. Все определения проводили при трехкратных повторях. Антиоксидантная активность была зафиксирована в мкмоль троллоксогового эквивалента (ТЭ/мл).

Для проведения теста на цитотоксичность (МТТ-теста) были получены альвеолярные макрофаги кролика (самцы массой 3,0–3,2 кг). Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с правилами устройства, оборудования и содержания экспериментально-биологических клиник (вивариев), утвержденными ГОСТ Р 53434-2009. Исследования проводили согласно национальным общим этическим принципам экспериментов на животных [14–15]. На выполнение данной работы было получено разрешение локального Биоэтического комитета Медицинского института Сургутского государственного университета.

Кролики находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе в свободном доступе к воде и пище. Животных выводили из эксперимента с помощью тиопентала натрия, введенного в краевую ушную вену (150 мг). Промывание легкого *in situ* проводили в соответствии с процедурой, описанной Coffin и соавт. [16], с использованием стерильного раствора Хенкса (37 °C), который содержал пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл). Смыв центрифугировали 20 мин при 1 000 об/мин (4 °C). В мазках, окрашенных по Гимза, было 95 % альвеолярных макрофагов, 2–3 % полиморфноядерных лейкоцитов и 2 % лимфоцитов. Промытые клетки ресуспендировали в заранее подготовленной полной питательной среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамина, 1 гентамицина. После подсчета клеток суспензию разводили культуральной средой таким образом, чтобы в конечном разведении число клеток в суспензии оказалось  $1 \times 10^6$ /мл, после чего клеточную суспензию переносили в 24-луночные планшеты по 1,0 мл в каждую лунку и инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °C в течение 30 мин. После прикрепления макрофагов ко дну планшета исходную среду меняли на свежую теплую среду (37 °C), удаляя из культуры не прикрепившиеся посторонние клетки. В лунки вносили исследуемые экстракты (0,1 мл): клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) в разведениях 1:10 и 1:100; либо доксорубицин в конечной концентрации 1 мкг/мл и 10 мкг/мл; либо смесь доксорубицина 10 мкг/мл + исследуемые экстракты (разведение 1:100); контроль – клетки без добавления исследуемых экстрактов (0,1 мл питательной среды). Инкубировали при 37 °C в атмосфере CO<sub>2</sub> (5 %) в течение 2 ч. Для каждой концентрации все определения проводили при трехкратных повторях.

Также использовали культуру клеток HEK293 (human embryonic kidney, ATCC® CRL-1573™) – клетки почки эмбриона человека. Клетки выращивали



в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 1 % гентамицина при 37 °C в атмосфере CO<sub>2</sub> (5 %). Через 48 ч клетки сеяли в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл клеточной суспензии на лунку (104 клетки в каждой лунке), помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор. К культуре клеток были добавлены: тестируемые растительные экстракты в разведениях 1:10 и 1:100; доксорубин в конечной концентрации 1 мкг/мл и 10 мкг/мл; доксорубин 10 мкг/мл + экстракты клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) в разведении 1:100; контроль – клетки без добавления исследуемых экстрактов, и далее клетки культивировали в тех же условиях 48 ч. Все определения проводили при пятикратных повторях (в разное время использовано 5 образцов клеточной культуры).

Жизнеспособность клеток в контроле (клетки без добавления исследуемых экстрактов) принимали за 100 %.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Ввиду малого количества вариантов в сравниваемых выборках ( $n < 5$ ), использованы непараметрические методы статистики: для сравнения средних вели-

чин двух несвязанных выборок – метод Mann–Whitney, для межгрупповых сравнений средних величин при количестве групп более двух – метод Kruskal–Wallis. При этом характеристика выборок представлялась как Me(min–max), где Me – медиана, min – минимальные, max – максимальные значения вариантов в выборке. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования было определение количественного содержания полифенольных соединений в экстрактах плодов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.). Наиболее высокая концентрация полифенолов установлена в экстрактах черники, несколько ниже уровень концентрации полифенолов в экстракте голубики, ниже и примерно одинаково – в экстрактах клюквы и брусники, что представлено в таблице 1. Уровень концентрации флавоноидов максимален среди изучаемых образцов в экстракте голубики, а концентрация антоцианидинов в экстракте черники существенно превышает уровень концентрации этой группы полифенолов среди других исследуемых растительных экстрактов.

Таблица 1

**Уровень концентрации основных полифенольных соединений в экстрактах плодов рода *Vaccinium*, произрастающих на территории Югры ( $M \pm m$ ;  $n = 3$ ); Me(min–max)**

Образец (экстракт) $n = 3$ для каждого образца	Содержание полифенолов, mgGAE/ml	Содержание флавоноидов, $\mu\text{mol CE/ml}$	Содержание антоцианидинов, mg C3G/ml
Клюквы обыкновенной ( <i>Vaccinium oxycoccos</i> L.)	14,6 (13,5 – 15,2)	8,3 (7,9 – 8,7)	2,1 (1,8 – 2,5)
Брусники обыкновенной ( <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	16,3 (14,9 – 16,5)	9,9 (8,7 – 10,4)	4,0 (3,7 – 5,4)
Черники обыкновенной ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	29,1 (27,7 – 30,6)	8,4 (7,9 – 8,6)	23,4 (22,7 – 24,6)
Голубики обыкновенной ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	25,5 (24,1 – 26,8)	10,2 (9,6 – 10,7)	19,7 (18,7 – 21,7)
$p$ (метод Kruskal–Wallis)	0,032	0,038	0,010

Можно считать, что исследуемые экстракты характеризуются относительно высоким уровнем содержания полифенолов. Наиболее высокое содержание фенольных соединений выражено для экстрактов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.). Как видно, среди исследованных экстрактов черника и голубика характеризуются повышенным содержанием антоцианидов, а клюква и брусника отличаются более высоким содержанием флавоноидов. Если сравнивать результаты, полученные в условиях нашего эксперимента, с опубликованными данными по концентрации фенольных соединений, то можно заметить, что в бруснике обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.), выращенной на исследовательском участке в штате Орегон (США), концентрация явно ниже – 5,66 мг GAE/мл (диапазон 4,31–6,60 мг GAE/мл

[17–18]. Еще ниже концентрация полифенолов брусники обыкновенной из южной части Лабрадора в Канаде (0,36–0,41 мг GAE/мл) [19]. А в экстракте дикорастущей брусники обыкновенной, произрастающей в Польше, содержание полифенолов практически не отличается от определенного нами в исследуемых образцах экстрактов (10–15 мг GAE/мл) [20]. Сравнительно более низкие концентрации полифенолов для экстрактов черники обыкновенной указывают американские исследователи, а приближенные к нашим результатам данные приводят исследователи из Словакии [21]. Существенной разницы по концентрации фенольных компонентов в дикорастущей клюкве обыкновенной из Америки и Европы, по сравнению с нашими данными, нет [22]. Количественного описания фенольных компонентов голубики обыкновенной в доступной литературе нами не найдено.



Разницу между результатами, представленными в нашем исследовании, и ранее опубликованными данными можно объяснить влиянием сорта, стадии созревания, климатических и почвенных условий, а также различными методами экстракции. Но в целом считаем нужным указать, что исследуемые экстракты плодов характеризуются значительным содержанием полифенольных соединений, что позволяет прогнозировать вероятность высокого антиоксидантного эффекта.

Приведенные в таблице 2 данные демонстрируют выраженную антирадикальную активность в отношении радикала ABTS+ в исследуемых экстрактах. Причём выраженность антирадикального эффекта экстракта черники обыкновенной, очевидно, в силу большей концентрации полифенолов – наибольшая. Результаты измерения антирадикального потенциала представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Ингибирование ABTS+ радикала (измерение в тролокс-эквиваленте – ТЭ/мл), под влиянием экстрактов плодов рода *Vaccinium* ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ ); Me (min-max)**

Образец (экстракт) $n = 5$ для каждого образца	мкмоль ТЭ/мл	
Клюква обыкновенная ( <i>Vaccinium oxycoccus</i> L.)	$43,6 \pm 3,9$	43,6 (41,5 – 45,3)
Брусника обыкновенная ( <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	$60,2 \pm 4,6$	60,2 (58,7 – 63,4)
Черника обыкновенная ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	$76,9 \pm 5,1$	76,9 (71,3 – 79,5)
Голубика обыкновенная ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	$80,7 \pm 9,5$	80,7 (69,9 – 86,5)
p (метод Kruskal–Wallis)	0,001	

Экстракты черники обыкновенной и голубики обыкновенной проявляют более выраженную антиоксидантную активность в обоих анализах по сравнению с брусникой обыкновенной и клюквой обыкновенной. Именно в экстрактах черники обыкновенной и голубики обыкновенной было зафиксировано наиболее высокое содержание общих антоцианов. Вероятно,

данные полифенольные соединения и способствуют антирадикальному эффекту.

Основные результаты исследования изменения жизнеспособности изолированных клеток в условиях *in vitro* при инкубации в течение двух часов с исследуемыми экстрактами в МТТ-тесте на альвеолярных макрофагах кролика представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Влияние экстрактов плодов рода *Vaccinium* на жизнеспособность альвеолярных макрофагов кролика ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ ); Me (min-max)**

Образец (экстракт) $n = 5$ для каждого образца	Относительные значения жизнеспособности, в % от контроля	
	Разведение 1:100	Разведение 1:10
Клюква обыкновенная ( <i>Vaccinium oxycoccus</i> L.)	94,7 (82,4– 9,6)	108,4 (102,5–109,7)
Брусника обыкновенная ( <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	104,5 (99,7–108,5)	95,8 (84,3 – 99,7)
Черника обыкновенная ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	90,6 (88,5 – 99,4)	104,8 (96,6 – 107,3)
Голубика обыкновенная ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	96,8 (92,2 – 98,5)	119,7 (107,4 – 128,6)
Доксорубицин 1 мкг/мл	49,8 (45,4 – 55,7)	
Доксорубицин 10 мкг/мл	27,3 (25,2- 29,8)	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт клюквы 1:100	52,4 (46,3-54,4) *	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт черники 1:100	69,7 (62,5-74,3) *	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт брусники 1:100	50,5 (49,3-51,6) *	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт голубики 1:100	62,6 (56,3-68,5) *	

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по отношению к значению жизнеспособности в присутствии доксорубина 10 мкг/мл (метод Mann–Whitney)

В таблице 3 представлены показатели жизнеспособности клеток в % относительно взятой за 100 % жизнеспособности альвеолярных макрофагов кролика в контроле (клетки без добавления экстрактов).

Как видно, при внесении в среду инкубации альвеолярных макрофагов исследуемых экстрактов жизнеспособность клеток в сравнении с контролем не менялась, цитотоксическое действие отсутствовало. От

рицательный контроль, в качестве которого использовали доксорубин, продемонстрировал очевидное дозозависимое снижение жизнеспособности клеток. Однако присутствие в питательной среде исследуемых экстрактов до определенной степени нивелирует цитотоксическое действие доксорубина.

Принципиально сходные результаты получены в условиях нашего эксперимента и при инкубации перевиваемой клеточной культуры эпителиальных клеток HEK293 с исследуемыми экстрактами, результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Влияние экстрактов плодов рода *Vaccinium* на жизнеспособность клеток HEK293 ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ ); Me (min-max)**

Образец (экстракт) $n=5$ для каждого образца	Относительные значения жизнеспособности, в % от контроля	
	Разведение 1:100	Разведение 1:10
Клюква обыкновенная ( <i>Vaccinium oxycoccos</i> L.)	96,1 (94,5-98,3)	142,4 (135,5-146,7)
Черника обыкновенная ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	107,6 (102,5-115,8)	188,6 (181,5-191,4)
Брусника обыкновенная ( <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	90,7 (84,3-98,8)	163,7 (151,2-170,5)
Голубика обыкновенная ( <i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	88,2 (77,5-99,4)	154,7 (145,5-155,6)
Доксорубин 1 мкг/мл	30,2 (26,4-33,9)	
Доксорубин 10 мкг/мл	13,2 (12,5-13,8)	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт клюквы обыкновенной 1:100	103,5 (98,6-108,5)*	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт черники обыкновенной 1:100	97,4 (89,3-101,4)*	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт брусники обыкновенной 1:100	65,3 (62,4-67,3)*	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт голубики обыкновенной 1:100	94,5 (89,6-99,6)*	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к значению жизнеспособности в присутствии доксорубина 10 мкг/мл (метод Mann-Whitney)

Как следует из полученных данных, при инкубации эпителиальных клеток перевиваемой клеточной культуры исследуемые экстракты в разведениях 1:100 не проявляют цитотоксического действия, а способствуют сохранению жизнеспособности клеток, при увеличении концентрации исследуемых экстрактов показатели жизнеспособности клеток растут. Способность экстрактов плодов рода *Vaccinium* предохранять клетки от цитотоксического воздействия наглядно выявляется в экспериментах с доксорубином. Доксорубин как стандарт цитотоксической субстанции ингибирует жизнеспособность клеток перевиваемой культуры в значительной степени, но внесение исследуемых экстрактов способствует сохранению жизнеспособности клеток.

В обоих экспериментах – и с первичной культурой клеток, и с перевиваемой культурой клеток – при инкубации в течение 2 ч и 48 ч клеток с экстрактами клюквы обыкновенной, брусники обыкновенной, черники обыкновенной, голубики обыкновенной выявлена способность предупреждать снижение жизнеспособности в присутствии цитотоксического агента. Считаем, что эти результаты позволяют предположить наличие цитопротекторного потенциала у полифенольных экстрактов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предполагаем, что входящие в состав экстрактов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.),

черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) полифенолы (в основном флавоноиды, антоцианы и проантоцианидины) как антиоксиданты способны защищать клетки от оксидативного повреждения, присутствующего в механизме цитотоксичности доксорубина.

Как свидетельствуют литературные данные, полифенольные соединения клюквы обыкновенной, брусники обыкновенной, черники обыкновенной, голубики обыкновенной могут иметь существенный антиоксидативный потенциал, что было описано в ряде работ, предшествующих нашему исследованию [23–24]. Результаты, полученные в условиях проведенного эксперимента, отчетливо коррелируют с ними.

Предполагаем, что антирадикальный эффект полифенолов, содержащихся в исследуемых экстрактах плодов рода *Vaccinium*, вероятно, является механизмом цитопротекторного действия. Мы вполне согласны с мнением в отношении того, что природные растительные антиоксиданты способны проявлять цитопротекторное действие [18]. Таким образом, цитопротекторный эффект *in vitro* является частью механизма действия исследуемых полифенольных экстрактов.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tulassay Z., Herszényi L. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010. No. 24 (2). P. 99–108.
2. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П., Бойцов С. А., Лукьянов М. М. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004. Т. 3, № 6–2. С. 66–74.
3. Wu S. Y., Wen Y. C., Ku C. C., Yang Y. C., Chow J. M., Yang S. F., Lee W. J., Chien M. H. Penfluridol Triggers Cytoprotective Autophagy and Cellular Apoptosis through ROS Induction and Activation of the PP2A-modulated MAPK Pathway in Acute Myeloid Leukemia with Different FLT3 Statuses // *J Biomed Sci.* 2019. No. 26 (1). P. 63. DOI 10.1186/s12929-019-0557-2.
4. Дрогомирецкая Е. И., Трашков А. П., Коваленко А. Л., Балашов В. К. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. Эффективная фармакотерапия // *Онкология, гематология и радиология.* 2018. № 2. URL: <http://umedp.ru/upload/iblock/8d1/Remaxol.pdf> (дата обращения: 12.12.2019).
5. Клиникова М. Г., Турсунова Н. В., Чуринов Б. В. Природные стимуляторы цитопротекторных реакций в постхимиотерапевтический период // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28212> (дата обращения: 20.12.2019).
6. Abarca-Vargas R., Zamilpa A., Petricevich V. L. Development and Validation of Conditions for Extracting Flavonoids Content and Evaluation of Antioxidant and Cytoprotective Activities from *Bougainvillea x buttiana* Bracteas (var. Rose) // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox8080264.
7. Chen J., He F., Liu S., Zhou T., Baloch S., Jiang C., Pei X. Cytoprotective Effect of *Ligustrum robustum* Polyphenol Extract against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress via Nrf2 Signaling Pathway in Caco-2 Cells // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019. DOI 10.1155/2019/5026458.
8. Smeriglio A., Cornara L., Denaro M., Barreca D., Burlando B., Xiao J., Trombetta D. Antioxidant and Cytoprotective Activities of an Ancient Mediterranean Citrus (*Citrus lumia* Risso) Albedo Extract: Microscopic Observations and Polyphenol Characterization // *Food Chem.* 2019. No. 279. P. 347–355.
9. Cásedas G., González-Burgos E., Smith C., López V., Gómez-Serranillos M. P. Regulation of Redox Status in Neuronal SH-SY5Y Cells by Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) Juice, Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* A.) Juice and Cyanidin // *Food Chem Toxicol.* 2018. No. 118. P. 572–580.
10. Zakłós-Szyda M., Pawlik N., Polka D., Nowak A., Koziółkiewicz M., Podśędek A. *Viburnum opulus* Fruit Phenolic Compounds as Cytoprotective Agents Able to Decrease Free Fatty Acids and Glucose Uptake by Caco-2 Cells // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox8080264.
11. Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R. M. Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent // *Methods Enzymol.* 1999. Vol. 299. P. 152–178.
12. Lee J., Durst R. W., Wrolstad R. E. Determination of Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines by the pH Differential Method: Collaborative study // *J. AOAC International.* 2005. Vol. 88. P. 1269–1278.

## REFERENCES

1. Tulassay Z., Herszényi L. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010. No. 24 (2). P. 99–108.
2. Golikov A. P., Polumiskov V. Yu., Mikhin V. P. et al. Antioksidanty-tsitoprotektory v kardiologii // *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika.* 2004. Vol. 3. No. 6–2. P. 66–74. (In Russian).
3. Wu S. Y., Wen Y. C., Ku C. C., Yang Y. C., Chow J. M., Yang S. F., Lee W. J., Chien M. H. Penfluridol Triggers Cytoprotective Autophagy and Cellular Apoptosis through ROS Induction and Activation of the PP2A-modulated MAPK Pathway in Acute Myeloid Leukemia with Different FLT3 Statuses // *J Biomed Sci.* 2019. No. 26 (1). P. 63. DOI 10.1186/s12929-019-0557-2.
4. Drogomiretskaya E. I., Trashkov A. P., Kovalenko A. L., Balashov V. K. et al. Experimental and Clinical Experience of Remaxol Use as an Escort Drug for Anticancer Treatment // *Onkologiya, gematologiya i radiologiya.* 2018. No. 2. URL: <http://umedp.ru/upload/iblock/8d1/Remaxol.pdf> (accessed: 12.12.2019). (In Russian).
5. Klinnikova M. G., Tursunova N. V., Churin B. V. Natural Stimulators of Cytoprotective Reactions after Chemotherapy // *Modern Problems of Science and Education.* 2018. No. 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28212> (accessed: 20.12.2019). (In Russian).
6. Abarca-Vargas R., Zamilpa A., Petricevich V. L. Development and Validation of Conditions for Extracting Flavonoids Content and Evaluation of Antioxidant and Cytoprotective Activities from *Bougainvillea x buttiana* Bracteas (var. Rose) // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox8080264.
7. Chen J., He F., Liu S., Zhou T., Baloch S., Jiang C., Pei X. Cytoprotective Effect of *Ligustrum robustum* Polyphenol Extract against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress via Nrf2 Signaling Pathway in Caco-2 Cells // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019. DOI 10.1155/2019/5026458.
8. Smeriglio A., Cornara L., Denaro M., Barreca D., Burlando B., Xiao J., Trombetta D. Antioxidant and Cytoprotective Activities of an Ancient Mediterranean Citrus (*Citrus lumia* Risso) Albedo Extract: Microscopic Observations and Polyphenol Characterization // *Food Chem.* 2019. No. 279. P. 347–355.
9. Cásedas G., González-Burgos E., Smith C., López V., Gómez-Serranillos M. P. Regulation of Redox Status in Neuronal SH-SY5Y Cells by Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) Juice, Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* A.) Juice and Cyanidin // *Food Chem Toxicol.* 2018. No. 118. P. 572–580.
10. Zakłós-Szyda M., Pawlik N., Polka D., Nowak A., Koziółkiewicz M., Podśędek A. *Viburnum opulus* Fruit Phenolic Compounds as Cytoprotective Agents Able to Decrease Free Fatty Acids and Glucose Uptake by Caco-2 Cells // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox8080264.
11. Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R. M. Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent // *Methods Enzymol.* 1999. Vol. 299. P. 152–178.
12. Lee J., Durst R. W., Wrolstad R. E. Determination of Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines by the pH Differential Method: Collaborative study // *J AOAC International.* 2005. Vol. 88. P. 1269–1278.
13. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay // *Free Radical Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 1231–1237.

13. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay // *Free Radical Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 1231–1237.
14. Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных : приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84 № 742. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllslp> (дата обращения: 11.12.2019).
15. Об утверждении Правил лабораторной практики : приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 № 708н. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllslp> (дата обращения: 11.12.2019).
16. Coffin. D. L., Gardner D. E., Holzman R. S., Andwolock F. J. Influence of Ozone on Pulmonary Cells // *Arch Environ Health.* 1968. No. 16. P. 633–636.
17. Karlen Y., McNair A., Perseguers S., Mazza C., Mermod N. Statistical Significance of quantitative PCR // *BMC Bioinformatics.* 2007. Vol. 8. P. 131.
18. Lee J., Finn C. E. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Grown in the Pacific Northwest of North America: Anthocyanin and Free Amino Acid Composition // *J Funct Foods.* 2012. No. 4. P. 213–218.
19. Bhullar K. S., Rupasinghe H. P. Antioxidant and Cytoprotective Properties of Partridgeberry Polyphenols // *Food Chem.* 2015. No. 169. P. 595–605.
20. Drózd P., Šežienė V., Pyrzyńska K. Phytochemical Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries // *Plant Foods Hum Nutr.* 2017. No. 72. P. 360–364.
21. Vollmannova A., Musilova J., Toth T., Arvay J., Bystricka J., Medvecký M., Daniel J. Phenolic Compounds, Antioxidant Activity and Cu, Zn, Cd and Pb Content in Wild and Cultivated Cranberries and Blueberries // *Int J Environ Anal Chem.* 2014. No. 94. P. 1445–1451.
22. Narwojsz A., Tańska M., Mazur B., Borowska E. J. Fruit Physical Features, Phenolic Compounds Profile and Inhibition Activities of Cranberry Cultivars (*Vaccinium macrocarpon*) Compared to Wild-Grown Cranberry (*Vaccinium oxycoccus*) // *Plant Foods Hum Nutr.* 2019. No. 74. P. 300–306. DOI 10.1007/s11130-019-00737-7.
23. Wu Y., Zhou Q., Chen X. Y., Li X., Wang Y., Zhang J. L. Comparison and Screening of Bioactive Phenolic Compounds in Different Blueberry Cultivars: Evaluation of Anti-oxidation and  $\alpha$ -glucosidase Inhibition Effect // *Food Res Int.* 2017. No. 100 (Pt. 1). P. 312–324.
24. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S., de Melo-Diogo D., Correia I. J. Comparative Study of the Therapeutic Effect of Doxorubicin and Resveratrol Combination on 2D and 3D (spheroids) Cell Culture Models // *Int J Pharm.* 2018. No. 551 (1–2). P. 76–83.
14. On approval of the Rules for conducting work using experimental animals: Order of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the USSR No. 742 of November 13, 1984. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllslp> (accessed: 11.12.2019). (In Russian).
15. On approval of the Laboratory Practice Rules: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708н of August 23, 2010. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllslp> (accessed: 11.12.2019). (In Russian).
16. Coffin. D. L., Gardner D. E., Holzman R. S., Andwolock F. J. Influence of Ozone on Pulmonary Cells // *Arch Environ Health.* 1968. No. 16. P. 633–636.
17. Karlen Y., McNair A., Perseguers S., Mazza C., Mermod N. Statistical significance of quantitative PCR // *BMC Bioinformatics.* 2007. Vol. 8. P. 131.
18. Lee J., Finn C. E. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Grown in the Pacific Northwest of North America: Anthocyanin and Free Amino Acid Composition // *J Funct Foods.* 2012. No. 4. P. 213–218.
19. Bhullar K. S., Rupasinghe H. P. Antioxidant and Cytoprotective Properties of Partridgeberry Polyphenols // *Food Chem.* 2015. No. 169. P. 595–605.
20. Drózd P., Šežienė V., Pyrzyńska K. Phytochemical Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries // *Plant Foods Hum Nutr.* 2017. No. 72. P. 360–364.
21. Vollmannova A., Musilova J., Toth T., Arvay J., Bystricka J., Medvecký M., Daniel J. Phenolic Compounds, Antioxidant Activity and Cu, Zn, Cd and Pb Content in Wild and Cultivated Cranberries and Blueberries // *Int J Environ Anal Chem.* 2014. No. 94. P. 1445–1451.
22. Narwojsz A., Tańska M., Mazur B., Borowska E. J. Fruit Physical Features, Phenolic Compounds Profile and Inhibition Activities of Cranberry Cultivars (*Vaccinium macrocarpon*) Compared to Wild-Grown Cranberry (*Vaccinium oxycoccus*) // *Plant Foods Hum Nutr.* 2019. No. 74. P. 300–306. DOI 10.1007/s11130-019-00737-7.
23. Wu Y., Zhou Q., Chen X. Y., Li X., Wang Y., Zhang J. L. Comparison and Screening of Bioactive Phenolic Compounds in Different Blueberry Cultivars: Evaluation of Anti-oxidation and  $\alpha$ -glucosidase Inhibition Effect // *Food Res Int.* 2017. No. 100 (Pt. 1). P. 312–324.
24. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S., de Melo-Diogo D., Correia I. J. Comparative Study of the Therapeutic Effect of Doxorubicin and Resveratrol Combination on 2D and 3D (spheroids) Cell Culture Models // *Int J Pharm.* 2018. No. 551 (1–2). P. 76–83.



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белова Екатерина Андреевна** – ассистент кафедры патофизиологии и общей патологии, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

**Кривых Елена Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: KrivyhEA@hmgma.ru

**Кавушевская Наталья Сергеевна** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии и общей патологии, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

**Быстревская Любовь Кирилловна** – профессор кафедры патологии, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан.

**Жаутикова Сауле Базарбаевна** – заведующая кафедрой патологии, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina A. Belova** – Assistant Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

**Elena A. Krivykh** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Public Health and Healthcare, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: KrivyhEA@hmgma.ru

**Natalya S. Kavushevskaya** – Candidate of Sciences (Biology), Senior Lecturer, Department of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

**Lyubov K. Bystrevskaya** – Professor of the Department of Pathology, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

**Saule B. Zhautikova** – Head, Department of Pathology, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.



**CRISPR  
2020**

**INTERNATIONAL  
CONGRESS**

**September 13-17, 2020, Novosibirsk, Russia**

### **Уважаемые коллеги!**

Приглашаем вас принять участие во Втором Международном конгрессе «CRISPR-2020», который состоится 13–17 сентября 2020 года в Новосибирском Академгородке.

Программа конгресса включает обсуждение следующих тем:

- Биология и эволюция CRISPR-систем.
- Структурная биология CRISPR-систем.
- Применение систем направленного редактирования генов в создании и исследовании модельных организмов.
- Система CRISPR/Cas в медицинской генетике человека.
- Система CRISPR/Cas в иммуногенетике и онкогенетике.
- Система редактирования генов в системной биологии и биотехнологии.
- Система CRISPR/Cas в редактировании геномов растений и животных.
- Модификация геномов стволовых клеток.
- Биология и медицина в постгеномную эпоху.

Подробная информация и регистрация – на сайте конгресса:

**<https://conf.icgbio.ru/crispr2020>**