



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



290

Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

Том 9 № 2 /2018
Vol. 9 № 2 /2018

Научно-практический медицинский журнал
Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 9 № 2 2018
(апрель–июнь)

Scientific and practical medical journal
Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 9 № 2 2018
(april-june)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79185710558

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79185710558

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса
России».

Дизайн, верстка, печать – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2018 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Дата выхода в свет 29.05.2018 г. Зак. 123.
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-44694 от 21 апреля 2011 года

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2018

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.00 – клиническая медицина, 14.02.00 – профилактическая медицина, 14.03.00 – медико-биологические науки. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., доц. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, MD, Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, MD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, MD, associate professor, Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

MD, Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

MD Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

MD, Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

MD, Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)

DSc. Biol., Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

MD, associate professor Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

MD Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

MD, associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Shatokhin Y.V.(Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

MD, Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, DSc. Biol., Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Rumyantsev A. G. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Shestopalov A.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ Филонов И.Л., Алабут А.В., Сикилинда В.Д., Чуйко Д.С.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И НОВЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОПИЕЙ 6–14

Оригинальные статьи

- ▶ Ветшев П.С., Аблицов А.Ю., Санадзе А.Г., Аблицов Ю.А., Василашко В.И., Крячко В.С., Лукьянов П.А., Магомедов Б.А.
РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ И ТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ 15–25
- ▶ Голубев Г.Ш., Кабанов В.Н.
ДОЛГОСРОЧНЫЙ АНАЛИЗ СЕРИИ СЛУЧАЕВ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТУПА И ТИПА ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ 26–34
- ▶ Гуснай М.В., Поддубный А.В., Дюжиков А.А.
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ВЕТВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕВОЙ ВНУТРЕННЕЙ ГРУДНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 35–42
- ▶ Кательницкий И.И., Кательницкий Иг.И., Ливадняя Е.С.
ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ 43–50
- ▶ Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Козлова Л.С., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Ближян М.В.
ВЛИЯНИЕ НЕЙРОГЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В КОЖЕ САМОК МЫШЕЙ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ B16/F10 51–60
- ▶ Корниенко Н.А., Чаплыгина Е.В., Корниенко А.А., Каплунова О.А., Муканян С.С.
ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ВЕНЕЧНОГО СИНУСА И ЛЕВОЙ НИЖНЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ВЕНЫ В АСПЕКТЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ АРИТМОЛОГИИ 61–66
- ▶ Майлян Э.А.
УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ VDR, COL1A1, LRP5 67–74
- ▶ Цыганков П.В., Грошилин В.С., Султанмурадов М.И., Мрыхин Г.А., Жинжило Е.В.
ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ РЕКТАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 75–80
- ▶ Шатов Д.В., Грошилин С.М., Складов В.Н., Кочубейник Н.В., Барачевский Ю.Е., Линченко С.Н., Афондинов С.Г.
ОПТИМИЗАЦИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ ПОСРЕДСТВОМ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 81–87

Обмен опытом

- ▶ Амбалов Ю.М., Коваленко А.П., Пшенецкая О.А., Рязанова О.А.
СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАРИТАПРЕВИРА, РИТОНАВИРА, ОМБИТАСВИРА И ДАСАБУВИРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НСВ-ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 88–91
- ▶ Евсевьева М.Е., Ерёмин М.В., Кошель В.И., Фурсова Е.Н., Русиди А.В., Харченко М.Н.
ОБ ОПЫТЕ ПРОВЕДЕНИЯ АНГИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА СРЕДИ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ НА ПРЕДМЕТ ВЫЯВЛЕНИЯ РАННЕГО ПОСТАРЕНИЯ СОСУДОВ 92–98
- ▶ Мурашко А.О., Карпович Г.С.
МЕТОДИКА ПОЭТАПНОГО ДИАГНОСТИРОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ФОРМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА 99–109

Клинический случай

- ▶ Бугаенко О.А., Сиротченко Т.А., Бондаренко Г.Г., Вельковская М.М.
СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ 110–115

CONTENTS:

Review

- ▶ Filonov I.L., Alabut A.V., Sikilinda V.D., Chuiko D.S.
FEATURES OF DIAGNOSTIC METHODS, SURGICAL TREATMENT AND NEW REHABILITATION
METHODS OF LARGE JOINT TOTAL ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH SARCOPENIA6-14

Origin

- ▶ Vetshev P.S., Ablitsov A.Yu., Sanadze A.G., Ablitsov Y.A., Vasilashko V.I., Kriachko V.S.,
Lukyanov P.A., Magomedov B.A.
ROBOT-ASSISTED AND THORACOSCOPIC SURGERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUMORS
OF THE THYMUS GLAND 15-25
- ▶ Golubev G.Sh., Kabanov V.N.
LONG-TERM ANALYSIS OF A SERIES OF CASES OF HIP REPLACEMENT DEPENDING ON ACCESS
AND TYPE OF ARTHROPLASTY 26-34
- ▶ Gusnay M.V., Poddubny A.V., Duzhikov A.A.
RESULTS OF SURGICAL REVASCULARIZATION OF THE ANTERIOR INTERVENTRICULAR BRANCH
USING THE LEFT INTERNAL THORACIC ARTERY IN HIGH-RISK PATIENTS AND MULTIFOCAL
CORONARY ARTERY DISEASE 35-42
- ▶ Katelnitsky I.I., Katelnitsky I.G., Livadnyaya E.S.
FEATURES OF SELECTION OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA
OF LOWER EXTREMITIES AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS 43-50
- ▶ Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kozlova L.S., Bandovkina V.A.,
Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Blikyan M.V.
INFLUENCE OF NEUROGENIC CHRONIC PAIN ON INDICATORS OF KALLIKREIN-KININ SYSTEM
IN SKIN OF FEMALE MICE IN DYNAMICS OF B16/F10 MELANOMA DEVELOPMENT 51-60
- ▶ Kornienko N.A., Chaplygina E.V., Kornienko A.A., Kaplunova O.A., Mukanjan S.S.
VARIANT ANATOMY OF THE CORONARY SINUS AND LEFT INFERIOR PHRENIC VEIN IN THE ASPECT
OF INTERVENTIONAL ARYTHMOLOGY 61-66
- ▶ Maylyan E.A.
CYTOKINE LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN DEPENDING ON INDIVIDUAL VDR, COL1A1,
LRP5 GENE POLYMORPHISMS 67-74
- ▶ Tsygankov P.V., Groshilin V.S., Sultanmuradov M.I., Mrykhin G.A., Zhinzhiro E.V.
VIDEOASSISTANCE TREATMENT OF RECTUM FISTULAS: THE EXPERIENCE AND TREATMENT
RESULTS 75-80
- ▶ Shatov D.V., Kochubeynik N.V., Groshilin S.M., Sklyarov V.N., Barachevskiy Yu.E., Linchenko S.N.,
Afendikov S.G.
OPTIMIZATION OF MENTAL WORKING CAPACITY OF HAZARDOUS OCCUPATIONS SPECIALISTS
BY HYPOXIC THERAPY 81-87

Case report

- ▶ Ambalov Yu.M., Kovalenko A.P., Pshenetskaya O.A., Ryazanova O.A.
COMBINED USE OF DIRECT ANTIVIRAL DRUGS - PARITRAPEVIR, RITONAVIR, OMBITASVIR AND
DASABUVIR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HCV-DETERMINISTIC COMPENSATED CIRRHOSIS
IN REAL CLINICAL PRACTICE 88-91
- ▶ Evseyeva M.E., Eremin M.V., Koshel V.I., Fursova E.N., Rusydi A.V., Kharchenko M.N.
THE EXPERIENCES OF THE ANGIOLOGICAL SCREENING OF STUDENTS TO IDENTIFY EARLY AGING
OF BLOOD VESSELS 92-98
- ▶ Murashko A.O., Karpovich G.S.
METHOD OF PHASED DIAGNOSTICS, TREATMENT AND IMPLEMENTATION OF MEASURES FOR
PREVENTIVE FORMS OF ALLERGIC RHINITIS 99-109

Clinical case

- ▶ Buhayenko O.A., Sirotchenko T.A., Bondarenko G.G., Velkovchenko M.M.
SYNDROME OF CORNELIA DE LANGE110-115

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.74-009.543-07-089.28/29
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-6-14

Особенности диагностики, хирургического лечения и новые методы реабилитации при тотальном эндопротезировании крупных суставов у пациентов с саркопенией

И.Л. Филонов, А.В. Алабут, В.Д. Сикилинда, Д.С. Чуйко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Приведен анализ литературных источников, посвященных диагностике, особенностям хирургического лечения и реабилитации после эндопротезирования крупных суставов у пациентов с саркопенией. Применены дескриптивные и аналитические методы. Поиск публикаций осуществлен по базам e-library, Medline, Scopus, PubMed, TheCochraneLibrary, РИНЦ. На сегодняшний день нет единых критериев для идентификации лиц с саркопенией, а также нет единых протоколов ведения таких пациентов в послеоперационном периоде после тотальной артропластики крупных суставов, что требует проведения новых рандомизированных исследований.

Ключевые слова: саркопения, эндопротезирование суставов, высокоинтенсивная магнитная стимуляция, ВМС, НМС, обзор.

Для цитирования: Филонов И.Л., Алабут А.В., Сикилинда В.Д., Чуйко Д.С. Особенности диагностики, хирургического лечения и новые методы реабилитации при тотальном эндопротезировании крупных суставов у пациентов с саркопенией. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):6-14. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-6-14

Контакты: Илья Леонидович Филонов, fillill@mail.ru

Features of diagnostic methods, surgical treatment and new rehabilitation methods of large joint total arthroplasty in patients with sarcopenia

I.L. Filonov, A.V. Alabut, V.D. Sikilinda, D.S. Chuiko

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

This article provides an analysis of literature sources on diagnostic methods, features of surgical treatment and rehabilitation after large joint total arthroplasty in patients with sarcopenia. Descriptive and analytical methods were applied. Publications were sought on e-library, Medline, Scopus, Pub Med, The Cochrane Library and RINC. There is currently no single criteria for identifying individuals with sarcopenia and there are no unified protocols to follow such patients in the postoperative period after total arthroplasty of large joints, which requires new randomized experiments.

Keywords: sarcopenia, arthroplasty of joints, high intensity magnetic stimulation, HMS, review.

For citation: Filonov I.L., Alabut A.V., Sikilinda V.D., Chuiko D.S. Features of diagnostic methods, surgical treatment and new rehabilitation methods of large joint total arthroplasty in patients with sarcopenia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):6-14. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-6-14

Corresponding author: Ilya L. Filonov, fillill@mail.ru

Саркопения (СП) как новая медицинская нозология пока не нашла отражение в международной классификации болезней. Среди специалистов, целенаправленно занимающихся проблемами саркопении, данным понятием принято обозначать патологическое состояние, проявляющееся потерей мышечной массы тела, мышечной силы и снижением свой-

ственных ей функций, обусловленное атрофическими дегенеративными изменениями скелетной мускулатуры, и связываемое с возрастом пациентов [1-3].

Представляют интерес эпидемиологические исследования, в которых изучается зависимость между увеличением возраста пациентов и морфологическими изменениями в скелетных мышцах. Так, например, у людей в

возрасте между шестым и девятым десятилетием выявлено снижение размеров и количества миофибрилл как у мужчин, так и у женщин [4-5]. Атрофия сопровождалась также появлением гибридных вариантов, гипертрофией отдельных волокон, а также формированием групп волокон. Наряду с описанными изменениями скелетной мускулатуры у пожилых людей, с увеличением возраста наблюдается увеличение жировых включений, снижение плотности капиллярной сети сосудов. Уменьшение количества мышечных волокон первого и второго типов соответствует снижению регенеративных потенциалов сателлитных (стволовых) клеток мышечной ткани, в том числе за счет адипогенного типа дифференцировки [6-7].

Углублению знаний о СП способствовало усовершенствование технологий, включение в комплекс изучения заболевания исследований, всесторонне рассматривающих многообразие факторов, лежащих в основе этиопатогенеза страдания. Они включают методы исследования от клеточно-тканевых структур до антропометрических, электрофизиологических и других клинико-параклинических методик. Ниже представлено краткое описание некоторых из них с имеющимся взглядом на возможности их практического применения в клинических условиях.

Был произведен поиск и анализ литературы по базам e-library, Medline, Scopus, Pub Med, The Cochrane Library, РИНЦ. Поисковые запросы формировались с использованием русских и английских терминов («реабилитация после тотального эндопротезирования коленного сустава», «высокоинтенсивная магнитная стимуляция», «саркопения», «Rehabilitation after Total Knee Arthroplasty», «Sarcopenia», «HIMS»).

Есть несколько методов оценки мышечной массы, силы и функции с помощью антропометрических измерений, таких как определение окружности голени, плеча, толщины кожной складки для оценки массы, мышечной силы с помощью определения силы захвата [8-10], изометрической силы разгибателей коленного сустава [11-12] и др., хотя в их практическом применении имеются определенные ограничения [13]. Имеются соответствующие диагностические алгоритмы антропометрических измерений, предложенные Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) [1], фонда для Национальных институтов здравоохранения МЗ (FNIH) проекта по СП [14] и соответствующей Азиатской рабочей группой (KPG) Chen L. и et al. [15]. Последней группой проведена коррекция критериев показателей с учетом этнических отличий в мышечной массе и функции у населения азиатского региона.

Международная рабочая группа по изучению СП предложила для клинического применения комплекс упражнений стандартной оценки физической работоспособности [16], обычно используемых среди пожилых людей. Комплекс включает в себя исследование скорости ходьбы [16], тест мощности подъема по лестнице [17] и др.

В систематизированном виде подход к исследованию людей по трем критериям, характерным для СП, представлен в публикации 2012 года В.В. Поворознюк и Н.И. Дзерович [18]. Состояние скелетной мускулатуры оценивается по трем параметрам: масса, сила и функциональ-

ные возможности. Существенное значение имеет возможность использования имеющихся методов в тех или иных практических условиях, что обусловлено присущими им особенностями. По условиям, в которых могут применяться исследования перечисленных трех параметров скелетной мускулатуры, все методы можно отнести к двум группам. Методы первой группы — используемые в клинической практике, методы второй — используемые там, где методы исследования, как правило, применяются для углубленных научных, также клинических исследований.

Так биоимпедансный анализ и двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) применяются в обеих названных группах, и в практической работе врачей, и с научной целью.

Для тех же целей в научных исследованиях также применяются антропометрия, определение уровня калия в крови и лучевые методы: КТ и МРТ.

Сила скелетной мускулатуры измеряется в обеих группах методом динамометрии. А вот оценка возможностей сгибания-разгибания в коленном суставе, а также определение пиковой скорости выдоха, в силу присущих им особенностей, находят большее применение в клинических группах наблюдений для последующего научного анализа.

С практической целью у больных функциональные возможности мышц исследуются с помощью ряда тестов (SPPB (Short Physical Performance Battery), определение скорости ходьбы, а также теста «подъем по лестнице»). К этому перечню тестов также относится реже используемая проба «подняться и пройти».

Следовательно, из представленных клинических исследований не все получили распространение и редко используются в клинической практике. Так, обмеры частей тела исследуемых, применяемые для определения массы скелетной мускулатуры, из-за их относительной неточности и несопоставимости у разных авторов, используются только в амбулаторной практике, чаще всего для скрининговых эпидемиологических обследований больших контингентов населения, как правило с научной целью, или для последующего целенаправленного использования дополнительных специальных, в том числе инструментальных методов.

Для оценки второго критерия, силы скелетной мускулатуры, в текущей практике врача вполне достаточно использования динамометрии. С ее помощью чаще всего определяется сила захвата кисти [19,20].

Изучение функциональных возможностей мускулатуры (третий критерий) имеет большое значение в клинической практике, так как оно в значительной мере определяет медицинские и социально-трудовые неблагоприятные последствия СП для людей старших возрастных групп. Однако на результаты функциональных исследований значительное влияние, затрудняющее их оценку, оказывает сопутствующее поражение суставов при дегенеративно-дистрофических заболеваниях. Они утяжеляют проявления функциональных расстройств мускулатуры.

Изучение морфологии биопсионного материала из мышц бедра проводится с помощью иммуногистохимических методик для определения у пожилых людей мы-

шечных волокон, капиллярной сети сосудов, их соотношения, а также плотности сателлитных клеток [21,22].

Значительное пополнение знаний о СП, а также улучшение ее клинической диагностики в последние два-три десятилетия были связаны с разработкой и внедрением в практику следующих исследований:

- биоимпедансный анализ — несложный в применении, компактный и недорогой метод. Формулы, лежащие в его основе, адаптированы для мужчин и женщин различных возрастных групп; имеются коррективы с учетом этнических отличий [23-24]. Однако его использование затруднено в качестве скрининга в амбулаторных условиях;
- ультразвуковое исследование позволяет измерить толщину и площадь поперечного сечения подкожножировой и мышечной тканей [25] а также состояние сухожилия [26]. Использование метода затруднено для проведения эпидемиологических, скрининговых исследований;
- компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Оба метода высокоинформативны для оценки состояния не только скелетной мышечной массы, но также дают представление о состоянии других тканей, в том числе жировой, что немаловажно при патологических изменениях мышц. Применение КТ и МРТ в широкой медицинской практике ограничено воздействием высоких показателей ионизирующего излучения на организм людей. Также немаловажный фактор — это высокая стоимость обследования [27];
- двухфотонная (или двухэнергетическая, двойная) рентгеновская абсорциометрия (ДРА) — часто используется для установления СП и входит в стандарты её диагностики. Она выгодно отличается от КТ и МРТ тем, что более доступна и для диагностических, и для скрининговых исследований жировой и обезжиренной скелетной мышечной массы. Кроме того, при ДРА из общего показателя обезжиренной массы выделяют сумму показателей всех конечностей, так называемую аппендикулярную массу скелетной мускулатуры. Метод характеризуется малой лучевой нагрузкой, так как применяется сканирование двумя уровнями энергии мягкими рентгеновскими лучами. Информативность метода ДРА высокая: разница составляет менее 5 % по сравнению с другими лучевыми исследованиями, о которых речь шла ранее [28]. О сильной корреляции (r — более 0,94) между ДРА и МРТ по оценке массы скелетных мышц также сообщают другие авторы [29,30]. При компьютерной обработке результатов ДРА можно получить точные данные о массе жировой, минеральной костной и нежировой массы мягких тканей, в частности отдельно о каждой конечности и в целом о тощей массе всех конечностей [31]. К ограничениям метода можно отнести невозможность дифференциации задержки воды в мышцах или других мягких тканях. Имеются и другие ограничения в оценке результатов метода [32].

Результаты перечисленных методов исследований в дополнение к клиническим симптомам являются основой для постановки диагноза саркопении. Канвой для его построения может служить утвердившаяся в мире классификация в соответствии с консенсусом Европейской рабочей группы по СП у пожилых людей (EWGSOP). В классификации СП выделяются три стадии: пресаркопению (потерю мышечной массы), саркопению (снижение мышечной массы и силы, или массы и функциональной способности мышц), а также тяжелую саркопению, для которой характерно наличие всех трёх критериев: снижения массы, силы и функциональных способностей скелетных мышц [1].

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма к СП относит следующие критерии: уменьшение массы мышц более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми людьми соответствующего пола и этноса, сочетающееся со снижением силовых характеристик — с уменьшением скорости ходьбы менее 0,8 м в секунду на четырехметровой дистанции [33]. К ним также относят различные силовые характеристики, среди которых по доступности и информативности превалирует определение силы сжатия динамометра [34, 35].

Представленный анализ методов исследований, апробированных для диагностики СП, дает некоторое представление об их возможностях, информативности, доступности, но и об имеющихся сопутствующих отрицательных сторонах или об ограничениях в применении того или иного исследования. Представленные литературные данные могут быть полезны специалистам, занимающимся профессионально этой патологией, а также врачам, осуществляющим оказание помощи пациентам на рабочих местах.

Имеются материалы о влиянии саркопении (СП) на патологию крупных суставов нижних конечностей, показывающие важную, если не ведущую роль, не только в развитии остеоартритических изменений, но и влияющих на одновременно происходящие остеопоротические преобразования костей. Не меньший интерес представляют исследования, в которых прослеживается динамика изменений мышечных тканей в послеоперационном периоде, по истечении различных сроков после оперативных вмешательств. Не следует забывать, что исследования касались лиц пожилого и старческого возраста. Ji H. et al. [3] представлена информация о собственных исследованиях 222 оперированных пациентов и 364-х не оперированных лиц, которым была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия всего тела с многомерным анализом по трём критериям в соответствии со стандартизованными протоколами Международного общества клинической денситометрии [38]. В выводах авторами отмечается высокая распространенность СП среди оперированных больных. По трем критериям она составила 25,7 %, 44,1 % и 26,6 %. В сопоставимой контрольной группе из 364 человек показатели были следующие: 6,0 %, 33,1 % и 14,8% соответственно. Операции на проксимальном отделе бедренной кости и тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) были проведены в период 2011-2013 гг., а исследования ДРА — через два года. Большинству пациентов из обеих групп наблюдений в связи с наличием у них остеопороза

в этот период проводилось соответствующее медикаментозное лечение.

Сходные результаты исследований выявлены у оперированных на суставах больных, в том числе у пациентов после переломов в области тазобедренного сустава [37-39]. И здесь уместно привести данные литературы [1,41] о том, что пациенты, имеющие СП, в связи с этим подвергаются большему риску падений и инвалидности. А наличие у больного СП и ОП называется опасным дуэтом, который вызывает хрупкость костей у пожилых людей. Столь же пессимистические прогнозы у ученых порождает сочетание у больных СП и увеличения жировой массы тела (саркопения ожирения) как фактор, часто приводящий в итоге к инвалидности пациентов [40].

Количество выполняемых ТЭКС ежегодно увеличивается, а продолжительность пребывания в больнице уменьшается [41]. Пациенты ожидают быстрого и полного выздоровления. Тем не менее операция может привести к тяжелой послеоперационной боли, мышечной слабости, нарушениям подвижности суставов и инвалидности в целом, что может продолжаться в течение значительного времени. Поэтому объем движений и восприятие боли на ранней послеоперационной стадии, по-видимому, являются важными прогностическими факторами для будущей удовлетворенности пациента и его психического статуса, необходима эффективная анальгезия и соответствующая реабилитация [42].

По этим причинам имеется большой интерес исследователей к послеоперационной реабилитации. Тем не менее, большинство исследований о роли реабилитации после ТЭКС не имеют конкретных стандартизованных протоколов. Поэтому остаются разногласия относительно выбора и эффективности различных методов. Следовательно, целесообразно последующие исследования сосредоточить на методах физической терапии и реабилитации после ТЭКС и оценить их эффективность.

Очень немногие исследования касались применения магнитных полей после ТЭКС. Клинические исследования показали, что магнитные поля не создают опасности для стабильности протеза [43].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых изучались пациенты после ТЭКС и стимулированных импульсными электромагнитными полями (ВМС), продемонстрировали статистически значимый уровень снижения болей [44]. Кроме того, инструмент оценки боли SF-36 показал значительное улучшение в группе там, где применялась магнитная стимуляция. Там также получен значительно лучший результат, связанный с оценкой отека коленного сустава, что может указывать на противовоспалительное действие методики. Такие же результаты получены еще в одном контролируемом исследовании, в котором продемонстрирован хороший эффект ВМС в первые месяцы после операции [45]. Исследователи считают, что методика оказывает агонистическое действие на A22-аденозиновые рецепторы. Это объясняет противовоспалительные эффекты. Преимущества, связанные с ранним контролем воспаления суставов, безусловно, могут оправдать использование ВМС в ранние послеоперационные сроки и могут рассматриваться как эффективное завершение лечения после хирургической операции. Это особенно актуально у па-

циентов, перенесших ТЭКС, у которых имеется местное воспаление сустава, возникающее в результате остеоартрита и хирургической травмы, что часто сопровождается выраженной экссудацией и болью. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что раннее разрешение местного воспалительного процесса имеет важное значение для того, чтобы пациенты могли получить рациональную по содержанию реабилитацию, и для того чтобы получить максимально возможное восстановление оперированной конечности в более долгосрочной перспективе [46-47].

Важным моментом для реабилитации пациентов является сила четырехглавой мышцы, которая служит предиктором послеоперационной функциональной способности в отдаленном периоде [48]. Через месяц после ТЭКС сила этой мышцы снижается на 50-60 % от предоперационных уровней, несмотря на начало реабилитации в течение первых двух суток после операции [49]. Даже через 6-13 лет после операции мышечная слабость четырехглавой мышцы сохраняется у людей после ТЭКС по сравнению с здоровыми людьми [50]. Слабость мышц нижних конечностей, особенно четырехглавой, имеет глубокие функциональные последствия, особенно у пожилых людей. Мышечная слабость приводит к снижению скорости ходьбы, нарушениям равновесия, невозможности подняться с сидячего положения, а также сопровождается повышенным риском падений [51-53].

Эффективные программы реабилитации, направленные на устранение мышечной слабости четырехглавой мышцы после ТЭКС должны быть нацелены на источники, лежащие в основе слабости четырехглавой мышцы. В период через месяц после операции ухудшение мышечной силы, как правило, обусловлено недостаточной добровольной мотивацией к физической активности. Нейрофизиологические механизмы дефицита добровольной активации не полностью поняты, спинномозговая рефлекторная активность, исходящая в связи с отеком или болями в коленном суставе, может изменить афферентный импульс от поврежденного сустава и привести к ответному уменьшению эфферентации к четырехглавой мышце, что уменьшает мышечную силу. Поэтому ВМС может служить инновационным подходом к уменьшению недостатка положительной активации мышц, что приведет к профилактике атрофии мышц. В ранний послеоперационный период для восстановления функции мышц такой метод может быть более эффективен, чем лечебные физические упражнения [54-57].

Выводы

Остеоартроз и саркопения являются взаимоотношающимися дистрофическими процессами, зачастую сопровождаемые остеопорозом. Операции по тотальному эндопротезированию крупных суставов являются стрессом, который на фоне коморбидных заболеваний у пожилых людей способствует в послеоперационном периоде саркопении, даже при купировании у пациентов ведущих симптомов остеоартроза.

Диагностика саркопении базируется на разнообразных методах исследования, ни один из которых в отдельности не позволяет установить все три отличительных компонента заболевания: потерю мышечной массы, мы-

шечной силы и снижения функциональных возможностей скелетных мышц. Сочетание двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, кистевой динамометрии и применение теста «скорость ходьбы на четыре метра» может явиться наиболее приемлемым сочетанием методов для диагностики саркопении у больных остеоартрозом в период до и после тотального эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

Коморбидность заболеваний у больных с выраженным остеоартрозом, при которых дистрофические процессы дополняют друг друга с наложением симптоматики, увеличением рисков с ухудшением прогноза, диктует

необходимость изыскания дополнительных средств лечения. Перспективно применение немедикаментозных средств, среди которых высокоинтенсивная магнитная стимуляция мышц вызывает интерес исследователей. Однако, как эффективный метод она недостаточно изучена.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. // *Age and Ageing*. – 2010. – V.39(4). – P.412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034
2. Kim S.H., Kim T.H., Hwang H.J. The relationship of physical activity (PA) and walking with sarcopenia in Korean males aged 60 years and older using the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-2, 3), 2008-2009. // *Arch Gerontol Geriatr*. – 2013. – V.56(3). – P. 472-477. doi: 10.1016/j.archger.2012.12.009
3. Ji H.M., Han J., Jin D.S., Suh H., Chung Y.S., Won Y.Y. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Patients Undergoing Orthopedic Surgery. // *Clin Orthop Surg*. – 2016. – V.8(2). – P.194-202. doi: 10.4055/cios.2016.8.2.194
4. Patel H.P., Syddall H.E., Jameson K., Robinson S., Denison H., Roberts H.S., et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). // *Ageand Ageing*. – 2013. – V.42(3). – P.378-384. doi: 10.1093/ageing/afs197
5. Patel H.P., White M.C., Westbury L., Syddall H.E., Stephens P.J., Clough G.F., et al. Skeletal muscle morphology in sarcopenia defined using the EWGSOP criteria: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). // *BMC Geriatrics*. – 2015. – V.15. – P.171. doi: 10.1186/s12877-015-0171-4
6. Baumgartner R.N., Waters D.L. *Sarcopenia and sarcopenic obesity*. Pathy MSJ, editor. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. - London, UK: John Wiley and Sons; 2006.
7. Lang T., Steeper T., Cawthon P., Baldwin K., Taaffe D.R., Harris T.B. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention and assessment. // *Osteoporosis International*. – 2010. – V.21. – P.543-559. doi: 10.1007/s00198-009-1059-y
8. Sirola J., Rikkinen T., Kröger H., Honkanen R., Tuppurainen M., Airaksinen O., et al. Factors related to postmenopausal muscle performance: a cross-sectional population-based study. // *European Journal of Applied Physiology*. – 2004. – V.93(1-2). – P.102-107. doi: 10.1007/s00421-004-1173-7
9. Snih S.A., Markides K.S., Ottenbacher K.J., Raji M.A. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2004. – V.16(6). – P.481-486. doi: 10.1007/BF03327406
10. Rantanen T., Volpato S., Ferrucci L., Heikkinen E., Fried L.P., Guralnik J.M. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2003. – V.51(5). – P.636-641.

REFERENCES

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034
2. Kim SH, Kim TH, Hwang HJ. The relationship of physical activity (PA) and walking with sarcopenia in Korean males aged 60 years and older using the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-2, 3), 2008-2009. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56(3):472-477. doi: 10.1016/j.archger.2012.12.009
3. Ji HM, Han J, Jin DS, Suh H, Chung YS, Won YY. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *Clin Orthop Surg*. 2016;8(2):194-202. doi: 10.4055/cios.2016.8.2.194
4. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HS, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Ageand Ageing*. 2013;42(3):378-384. doi: 10.1093/ageing/afs197
5. Patel HP, White MC, Westbury L, Syddall HE, Stephens PJ, Clough GF, et al. Skeletal muscle morphology in sarcopenia defined using the EWGSOP criteria: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *BMC Geriatrics*. 2015;15:171. doi: 10.1186/s12877-015-0171-4
6. Baumgartner RN, Waters DL. *Sarcopenia and sarcopenic obesity*. Pathy MSJ, editor. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. London, UK: John Wiley and Sons; 2006.
7. Lang T, Steeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention and assessment. *Osteoporosis International*. 2010;21:543-559. doi: 10.1007/s00198-009-1059-y
8. Sirola J, Rikkinen T, Kröger H, Honkanen R, Tuppurainen M, Airaksinen O, et al. Factors related to postmenopausal muscle performance: a cross-sectional population-based study. *European Journal of Applied Physiology*. 2004;93(1-2):102-107. doi: 10.1007/s00421-004-1173-7
9. Snih S A, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2004;16(6):481-486. doi: 10.1007/BF03327406
10. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(5):636-641.

11. Brown M., Sinacore D.R., Binder E.F., Kohrt W.M. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. // *Journals of Gerontology Series A*. – 2000. – V.55(6). – P.M350–M355.
12. Callahan D., Phillips E., Carabello R., Frontera W.R., Fielding R.A. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2007. – V.19(3). – P.194–199.
13. Newman A.B., Haggerty C.L., Goodpaster B., Harris T., Kritchevsky S., Nevitt M., et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults. The Health, Aging and Body Composition Study. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2003. – V.51(3). – P.323–330.
14. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., Harris T.B., et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. // *J Gerontol Ser A Biol Med Sci*. – 2014. – V.69(5). – P. 547–558. doi: 10.1093/gerona/glu010
15. Chen L.K., Liu L.K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.W., Bahyah K.S., et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. // *J Am Med Dir Assoc*. – 2014. – V.15(2). – P.95–101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
16. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., Glynn R.J., Berkman L.F., Blazer D.G., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. // *Journals of Gerontology*. – 1994. – V.49(2). – P. M85–M94.
17. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. // *Journals of Gerontology Series A*. – 2008. – V.63(2). – P.160–164.
18. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Саркопения и Возраст: обзор литературы и результаты собственных исследований // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2012. – №3(7). – С.7–13
19. Deschenes M.R. Effects of aging on muscle fibre type and size. // *Sports Med*. – 2004. – V.34(12). – P.809–824.
20. Roberts H.C., Denison H.J., Martin H.J., Patel H.P., Syddall H., Cooper C., et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardized approach. // *Age Ageing*. – 2011. – V.40(4). – P.423–429. doi: 10.1093/ageing/afr051
21. Patel H.P., Syddall H.E., Martin H.J., Stewart C.E., Cooper C., Sayer A.A. Hertfordshire sarcopenia study: design and methods. // *BMC Geriatrics*. – 2010. – V.10. – P. 43. doi: 10.1186/1471-2318-10-43
22. Patel H.P., Syddall H.E., Martin H.J., Cooper C., Stewart C., Sayer A.A. The feasibility and acceptability of muscle biopsy in epidemiological studies: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). // *J Nutr Health Aging*. – 2011. – V.15(1). – P.10–15.
23. Janssen I., Baumgartner R.N., Ross R., Rosenberg I.H., Roubenoff R. Skeletal muscle cut points associated with elevated physical disability risk in older men and women. // *Am J Epidemiol*. – 2004. – V.159(4). – P. 413–421.
24. Song M.Y., Ruts E., Kim J., Janumala I., Heymsfield S., Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. // *Am J Clin Nutr*. – 2004. – V.79(5). – P.874–880. doi: 10.1093/ajcn/79.5.874
25. Reeves N.D., Maganaris C.N., Narici M.V. Ultrasonographic assessment of human skeletal muscle size. // *Eur J Appl Physiol*. – 2004. – V.91(1). – P.116–118. doi: 10.1007/s00421-003-0961-9
11. Brown M., Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *Journals of Gerontology Series A*. 2000;55(6):M350–M355.
12. Callahan D, Phillips E, Carabello R, Frontera WR, Fielding RA. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2007;19(3):194–199.
13. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults. The Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3):323–330.
14. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol Ser A Biol Med Sci*. 2014;69(5):547–558. doi: 10.1093/gerona/glu010
15. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95–101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
16. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journals of Gerontology*. 1994;49(2):M85–M94.
17. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *Journals of Gerontology Series A*. 2008;63(2):160–164.
18. Povoroznyuk VV, Dzerovich NI. Sarkopenia and Age: a review of the literature and the results of their own research. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012;3(7):7-13. (in Russ.)
19. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med*. 2004;34(12):809–824.
20. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardized approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423–429. doi: 10.1093/ageing/afr051
21. Patel HP, Syddall HE, Martin HJ, Stewart CE, Cooper C, Sayer AA. Hertfordshire sarcopenia study: design and methods. *BMC Geriatrics*. 2010;10:43. Doi: 10.1186/1471-2318-10-43
22. Patel HP, Syddall HE, Martin HJ, Cooper C, Stewart C, Sayer AA. The feasibility and acceptability of muscle biopsy in epidemiological studies: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *J Nutr Health Aging*. 2011;15(1):10–15.
23. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cut points associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413–421.
24. Song MY, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):874–880. doi: 10.1093/ajcn/79.5.874
25. Reeves ND, Maganaris CN, Narici MV. Ultrasonographic assessment of human skeletal muscle size. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(1):116–118. doi: 10.1007/s00421-003-0961-9
26. Narici M, Cerretelli P. Changes in human muscle architecture in disuse-atrophy evaluated by ultrasound imaging. *J Gravit Physiol*. 1998;5(1):73–74.
27. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility

26. Narici M., Cerretelli P. Changes in human muscle architecture in disuse-atrophy evaluated by ultrasound imaging. // *J Gravit Physiol.* – 1998. – V.5(1). – P.73–74.
27. Visser M., Goodpaster B.H., Kritchevsky S.B., Newman A.B., Nevitt M., Rubin S.M., et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2005. – V.60(3). – P.324–333.
28. Bonnick S.L., Lewis L.A. *Bone densitometry for technologists.* - New Jersey, Totowa, Humana Press Inc., 2006.
29. Kim J., Heshka S., Gallagher D., Kotler D.P., Mayer L., Albu J., et al. Intermuscular adipose tissue-free skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in adults. // *J Appl Physiol.* – 2004. – V.97(2). – P.655–660. doi: 10.1152/jappphysiol.00260.2004
30. Chen Z., Wang Z., Lohman T., Heymsfield S.B., Outwater E., Nicholas J.S., et al. Dual-energy X-ray absorptiometry is a valid tool for assessing skeletal muscle mass in older women. // *J Nutr.* – 2007. – V.137(12). – P.2775–2780. doi: 10.1093/jn/137.12.2775
31. Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д., Саркопения – новая медицинская нозология. // *Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации.* – 2009. – №4(31). – С. 7–16.
32. Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. // *J Am Geriatr Soc.* – 2002. – V.50(5). – P.889–896.
33. Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J., Aversa Z., Bauer J.M., Biolo G., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». // *Clin. Nutr.* – 2010. – V.29(2). – P. 154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
34. Buehring B., Krueger D., Binkley N. Effect of including historical height and radius BMD measurement on sarco-osteoporosis prevalence. // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* – 2013. – V.4(1). – P.47–54. doi: 10.1007/s13539-012-0080-8
35. Белая Ж.Е. Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* – 2014. – №5(46). – С. 42–49.
36. Shepherd J.A., Lu Y., Wilson K., Fuerst T., Genant H., et al. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy X-ray absorptiometry: the 2005 ISCD Official Positions. // *J Clin Densitom.* – 2006. – V.9(1). – P. 31–6. doi: 10.1016/j.jocd.2006.05.005
37. Chang M.J., Kang Y.G., Chang C.B., Seong S.C., Kim T.K. The patterns of limb length, height, weight and body mass index changes after total knee arthroplasty. // *J Arthroplasty.* – 2013. – V.28(10). – P. 1856–1861. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.024
38. Lee Y.K., Ha Y.C., Yoon B.H., Koo K.H. Incidence of second hip fracture and compliant use of bisphosphonate. // *Osteoporos Int.* – 2013. – V.24(7). – P. 2099–2104. doi: 10.1007/s00198-012-2250-0
39. Kang B.J., Ha Y.C., Hwang S.C., Lee Y.K., Koo K.H. Midterm results of large diameter BioloX forte ceramic head on delta ceramic liner articulation in total hip arthroplasty. // *J Arthroplasty.* – 2014. – V.29(12). – P. 2412–2414. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.003
40. Rolland Y., Lauwers-Cances V., Cristini C., Abellan van Kan G., Janssen I., Morley J.E., et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – V.89(6). – P.1895–1900. doi: 10.3945/ajcn.2008.26950
41. Insall J.N., Hood R.W., Flawn L.B., Sullivan D.J. The total limitations in well-functioning older persons. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(3):324–333.
28. Bonnick S.L., Lewis L.A. *Bone densitometry for technologists.* 2nd Ed. New Jersey, Totowa, Humana Press Inc., 2006
29. Kim J., Heshka S., Gallagher D., Kotler D.P., Mayer L., Albu J., et al. Intermuscular adipose tissue-free skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in adults. // *J Appl Physiol.* 2004;97(2):655–660. doi: 10.1152/jappphysiol.00260.2004
30. Chen Z., Wang Z., Lohman T., Heymsfield S.B., Outwater E., Nicholas J.S., et al. Dual-energy X-ray absorptiometry is a valid tool for assessing skeletal muscle mass in older women. // *J Nutr.* 2007;137(12):2775–2780. doi: 10.1093/jn/137.12.2775
31. Undritsov V.M., Undritsov I.M., Serova L.D. Sarcopenia - a new medical diagnostics. // *Physical culture in prevention, treatment and rehabilitation.* 2009;4(31):7–16. (in Russ.)
32. Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. // *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889–896.
33. Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J., Aversa Z., Bauer J.M., Biolo G., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». // *Clin. Nutr.* 2010;29(2):154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
34. Buehring B., Krueger D., Binkley N. Effect of including historical height and radius BMD measurement on sarco-osteoporosis prevalence. // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2013;4(1):47–54. doi: 10.1007/s13539-012-0080-8
35. Belay J.E. Sarcopenia: modern approaches to diagnosis and treatment. // *Effective pharmacotherapy. Endocrinology.* 2014;5(46):42–49. (in Russ.)
36. Chang M.J., Kang Y.G., Chang C.B., Seong S.C., Kim T.K. The patterns of limb length, height, weight and body mass index changes after total knee arthroplasty. // *J Arthroplasty.* 2013;28(10):1856–1861. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.024
37. Lee Y.K., Ha Y.C., Yoon B.H., Koo K.H. Incidence of second hip fracture and compliant use of bisphosphonate. // *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2099–2104. doi: 10.1007/s00198-012-2250-0
38. Kang B.J., Ha Y.C., Hwang S.C., Lee Y.K., Koo K.H. Midterm results of large diameter BioloX forte ceramic head on delta ceramic liner articulation in total hip arthroplasty. // *J Arthroplasty.* 2014;29(12):2412–2414. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.003
39. Rolland Y., Lauwers-Cances V., Cristini C., Abellan van Kan G., Janssen I., Morley J.E., et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. // *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1895–1900. doi: 10.3945/ajcn.2008.26950
40. Insall J.N., Hood R.W., Flawn L.B., Sullivan D.J. The total

- condylar knee prosthesis in gonarthrosis: a five to nine-year follow-up of the first one hundred consecutive replacements. // *J Bone Joint Surg Am.* – 1983. – V.65. – P.619-628.
42. Bistolfi A., Bettoni E., Aprato A., Milani P., Berchiolla P., Berchiolla P., et al. The presence and influence of mild depressive symptoms on post-operative pain perception following primary total knee arthroplasty. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2017. – V.25(9). – P.2792-2800. doi: 10.1007/s00167-015-3737-y
43. Blaszczak E., Franek A., Taradaj J., Widuchowski J., Klimczak J. Assessment of the efficacy and safety of low frequency, low intensity magnetic fields in patients after knee endoprosthesisplasty. Part 1: in vitro safety. // *Bioelectromagnetics.* – 2009. – V.30. – P. 159-162. doi: 10.1002/bem.20457
44. Adravanti P, Nicoletti S, Setti S, Ampollini A., De Girolamo L. Effect of pulsed electromagnetic field therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. // *International Orthopaedics.* – 2014. – V. 38. – P. 397-403. doi: 10.1007/s00264-013-2216-7
45. Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, Setti S, De Terlizzi F, et al. I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomised and controlled study. // *BMC Musculo skeleton Disord.* – 2010. – V.13. – P.88. doi: 10.1186/1471-2474-13-88
46. Beswick A.D., Wylde V., Goberman-Hill R., Blom A., Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. // *BMJ Open.* – 2012. – V.2. – P.e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435.
47. Ibrahim M.S., Khan M.A., Nizam I., Haddad F.S. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: an evidence-based review. // *BMC Med.* – 2013. – V.11. – P. 37. doi: 10.1186/1741-7015-11-37.
48. Mizner R.L., Petterson S.C., Stevens J.E., Axe M.J., Snyder-Mackler L. Preoperative quadriceps strength predicts functional ability one year after total knee arthroplasty. // *J Rheumatol.* – 2005. – V.32. – P.1533-1539.
49. Bade M.J., Kohrt W.M., Stevens-Lapsley J.E. Outcomes before and after total knee arthroplasty compared to healthy adults. // *J Orthop Sports Phys Ther.* – 2010. – V.40. – P.559-567. doi: 10.2519/jospt.2010.3317
50. Huang C.H., Cheng C.K., Lee Y.T., Lee K.S. Muscle strength after successful total knee replacement: a 6- to 13-year follow-up. // *Clin Orthop Relat Res.* – 1996. – V.328. – P.147-154.
51. Connelly D.M., Vandervoort A.A. Effects of detraining on knee extensor strength and functional mobility in a group of elderly women. // *J Orthop Sports Phys Ther.* – 1997. – V.26. – P. 340-346.
52. Moxley Scarborough D., Krebs D.E., Harris B.A. Quadriceps muscle strength and dynamic stability in elderly persons. // *Gait Posture.* – 1999. – V.10. – P.10-20.
53. Mizner R.L., Petterson S.C., Snyder-Mackler L. Quadriceps strength and the time course of functional recovery after total knee arthroplasty. // *J Orthop Sports Phys Ther.* – 2005. – V.35. – P.424-436. DOI: 10.2519/jospt.2005.35.7.424
54. Sisk T.D., Stralka S.W., Deering M.B., Griffin J.W. Effect of electrical stimulation on quadriceps strength after reconstructive surgery of the anterior cruciate ligament. // *Am J Sports Med.* – 1987. – V.15. – P.215-220.
55. Snyder-Mackler L., De Luca P.F., Williams P.R., Eastlack M.E., Bartolozzi A.R. 3rd, et al. Reflex inhibition of the quadriceps femoris muscle after injury or reconstruction of the anterior cruciate ligament. // *J Bone Joint Surg Am.* – 1994. – V.76(4). – P.555-560.
44. Adravanti P, Nicoletti S, Setti S, Ampollini A, De Girolamo L. Effect of pulsed electromagnetic field therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. // *International Orthopaedics.* 2014;38:397-403. doi: 10.1007/s00264-013-2216-7
45. Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, Setti S, De Terlizzi F, et al. I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomised and controlled study. // *BMC Musculoskeletal Disord.* 2010;13:88. doi: 10.1186/1471-2474-13-88
46. Beswick AD, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. // *BMJ Open.* 2012;2:e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435.
47. Ibrahim MS, Khan MA, Nizam I, Haddad FS. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: an evidence-based review. // *BMC Med.* 2013;11:37. doi: 10.1186/1741-7015-11-37.
48. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Axe MJ, Snyder-Mackler L. Preoperative quadriceps strength predicts functional ability one year after total knee arthroplasty. // *J Rheumatol.* 2005;32:1533-1539.
49. Bade MJ, Kohrt WM, Stevens-Lapsley JE. Outcomes before and after total knee arthroplasty compared to healthy adults. // *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010;40:559-567. doi: 10.2519/jospt.2010.3317
50. Huang CH, Cheng CK, Lee YT, Lee KS. Muscle strength after successful total knee replacement: a 6- to 13-year follow-up. // *Clin Orthop Relat Res.* 1996;328:147-154.
51. Connelly DM, Vandervoort AA. Effects of detraining on knee extensor strength and functional mobility in a group of elderly women. // *J Orthop Sports Phys Ther.* 1997;26:340-346.
52. Moxley Scarborough D, Krebs DE, Harris BA. Quadriceps muscle strength and dynamic stability in elderly persons. // *Gait Posture.* 1999;10:10-20.
53. Mizner RL, Petterson SC, Snyder-Mackler L. Quadriceps strength and the time course of functional recovery after total knee arthroplasty. // *J Orthop Sports Phys Ther.* – 2005. – V.35. – P.424-436. DOI: 10.2519/jospt.2005.35.7.424
54. Sisk TD, Stralka SW, Deering MB, Griffin JW. Effect of electrical stimulation on quadriceps strength after reconstructive surgery of the anterior cruciate ligament. // *Am J Sports Med.* 1987;15:215-220.
55. Snyder-Mackler L, De Luca PF, Williams PR, Eastlack ME, Bartolozzi AR 3rd, et al. Reflex inhibition of the quadriceps femoris muscle after injury or reconstruction of the anterior cruciate ligament. // *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(4):555-560.
56. Snyder-Mackler L, Delitto A, Bailey SL, Stralka SW. Strength of the quadriceps femoris muscle and functional recovery after reconstruction of the anterior cruciate ligament. A prospective, randomized clinical trial of electrical stimulation. // *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(8):1166-1173.
57. Stevens JE, Mizner RL, Snyder-Mackler L. Neuromuscular electrical stimulation for quadriceps muscle strengthening after bilateral total knee arthroplasty: a case series. // *J Orthop Sports Phys Ther.* 2004;34(1):21-29. doi: 10.2519/jospt.2004.34.1.21

56. Snyder-Mackler L., Delitto A., Bailey S.L., Stralka S.W. Strength of the quadriceps femoris muscle and functional recovery after reconstruction of the anterior cruciate ligament. A prospective, randomized clinical trial of electrical stimulation. // *J Bone Joint Surg Am.* – 1995. – V.77(8). – P.1166–1173.
57. Stevens J.E., Mizner R.L., Snyder-Mackler L. Neuromuscular electrical stimulation for quadriceps muscle strengthening after bilateral total knee arthroplasty: a case series. // *J Orthop Sports Phys Ther.* – 2004. – V.34(1). – P.21–29. doi: 10.2519/jospt.2004.34.1.21

Информация об авторах

Филонов Илья Леонидович, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: fillill@mail.ru.

Алабут Анна Владимировна, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: alabut@mail.ru.

Сикилинда Владимир Данилович, д.м.н., проф., заведующий кафедры травматологии и ортопедии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: V.sikilinda@yandex.ru.

Чуйко Дмитрий Сергеевич, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: chuiko-travm@mail.ru.

Information about the author

Ilya L. Filonov, post-graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: fillill@mail.ru.

Anna V. Alabut, PhD, associate professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alabut@mail.ru.

Vladimir D. Sikilinda, PhD, Prof., Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: V.sikilinda@yandex.ru.

Dmitry S. Chuiko, Orthopedic traumatologist of the department of Traumatology and Orthopedics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: chuiko-travm@mail.ru.

Получено / Received: 15.01.2018

Принято к печати / Accepted: 26.04.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 617.542

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-15-25

Робот-ассистированные и торакоскопические операции в лечении больных с опухолями вилочковой железы

П.С. Ветшев¹, А.Ю. Аблицов¹, А.Г. Санадзе², Ю.А. Аблицов¹, В.И. Василашко¹,
В.С. Крячко¹, П.А. Лукьянов¹, Б.А. Магомедов¹

¹Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Московский миастенический центр, Москва, Россия

Цель: сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с опухолями тимуса посредством выполнения стернотомии и торакотомии (СТ), видеоторакоскопических (ВТС) и робот-ассистированных (РА) вмешательств. **Материалы и методы:** проанализированы результаты хирургического лечения 138 пациентов с новообразованиями вилочковой железы (ВЖ): СТ выполнено 78-ми больным, ВТС – 47-ми, РАО – 13-ти (65 мужчин, 73 женщины). Средний возраст больных составил 50,5±12,7 лет (от 19 до 81 года). **Результаты:** Средняя длительность операции при СТ тимомтимэктомии (ТТЭ) составила 91,2±33,4 мин., при ВТС – 93,6±25,5 мин., при РА – 142,7±26,9 мин. После СТ у 6 (7,7 %) пациентов были осложнения в послеоперационном периоде, у 2 (2,6 %) летальный исход. После ВТС у одного больного осложнилось послеоперационное течение. Длительность пребывания пациента в стационаре после СТ ТТЭ составила 10,1±3,6 сут., после ВТС – 6,6±1,9 сут., после РА – 6,3±1,4 сут. Локорегиональных рецидивов и прогрессирования заболевания в отдаленном периоде не выявлено. Хорошие эффекты (А и В) после ВТС ТТЭ достигнуты в 20,0 % случаев, при РА – в 27,3 %, а при СТ ТТЭ – в 8,4 % наблюдений. **Заключение:** продемонстрированы безопасность и эффективность миниинвазивных технологий (МИТ) в хирургическом лечении пациентов с тимомами, установлены преимущества ВТС и РА ТТЭ в сравнении с СТ.

Ключевые слова: тимома, миастения, тимомтимэктомия, миниинвазивные технологии, видеоторакоскопия, робот-ассистированные операции.

Для цитирования: Ветшев П.С., Аблицов А.Ю., Санадзе А.Г., Аблицов Ю.А., Василашко В.И., Крячко В.С., Лукьянов П.А., Магомедов Б.А. Робот-ассистированные и торакоскопические операции в лечении больных с опухолями вилочковой железы. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):15-25. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-15-25

Контакты: Крячко Виктор Сергеевич, dinamo30rus@mail.ru.

Robot-assisted and thoracoscopic surgery in the treatment of patients with tumors of the thymus gland

P.S. Vetshev¹, A.Yu. Ablitsov¹, A.G. Sanadze², Y.A. Ablitsov¹, V.I. Vasilashko¹,
V.S. Kriachko¹, P.A. Lukyanov¹, B.A. Magomedov¹

¹National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia

²Moscow myasthenic center, Moscow, Russia

Objective: Comparative analysis of the results of surgical treatment of patients with tumors of the thymus gland via sternotomy and thoracotomy (ST), videothoracoscopic (VTS) and the robotic-assisted (RA) interventions. **Materials and methods:** The results of surgical treatment of 138 patients with tumors of the thymus gland (TG) were analyzed TS was performed in 78 patients, VTS – 47, RA – 13. There were 65 men, 73 women. The average age of patients was 50.5±12.7 years (from 19 to 81 years). **Results:** Intervention time of thymomthymectomy (TTE) by ST amounted to 91.2±33.4 min, VTS of 93.6±25.5 min, RA – 142.7±26.9 min. After ST 6 (7.7%) patients had complications in the postoperative period, 2 (2.6%) fatal outcome. After VTS in one patient complicated post-operative course. The duration of stay of the patient in hospital after ST TTE was 10.1±3.6 days, VTS – 6.6±1.9 days, RA – 6.3±1.4 days. Loco-regional recurrence and progression of the disease in the remote period were not revealed. Good effects (A and b) after the VTS TTE achieved at 20.0% of cases in RA at 27.3%, while ST TTE 8.4% of cases. **Conclusion:** Demonstrated safety and efficacy of minimally invasive techniques (MIT) in the surgical treatment of patients with thymoma. As were the advantages of the VTS and RA when performing TTE in comparison with ST.

Keywords: thymoma, myasthenia gravis, thymomthymectomy, minimally invasive technologies, videothoracoscopy, robot-assisted operations.

For citation: Vetshev P.S., Ablitsov A.Yu., Sanadze A.G., Ablitsov Y.A., Vasilashko V.I., Kriachko V.S., Lukyanov P.A., Magomedov B.A. Robot-assisted and thoracoscopic surgery in the treatment of patients with tumors of the thymus gland. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):15-25. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-15-25

Corresponding author: Victor S. Kriachko, dinamo30rus@mail.ru

Введение

Опухоли вилочковой железы (ВЖ), или тимуса, являются наиболее частыми новообразованиями переднего средостения. Для их обозначения в 1900 г. Н. Grandhomme и R. Scminke предложили термин «тимома». Большинство отечественных и зарубежных специалистов к опухолям тимуса относят только органоспецифические новообразования. Эти опухоли отвечают следующим критериям: а) гистогенез тимомы связан с эпителиальным компонентом тимуса; б) опухолевые эпителиальные клетки обладают минимальной атипией; в) лимфоидный слой тимуса не подвергается опухолевой трансформации [1- 9].

Среди всех опухолевых заболеваний удельный вес тимом составляет примерно 0,2-1,5 % случаев. Они встречаются у 10-40 % пациентов с новообразованиями переднего средостения [10]. В свою очередь, общий объем тимом достигает 90 % среди всех опухолей ВЖ. У мужчин и женщин тимомы встречается в практически одинаковом соотношении, с частотой 0,15 случаев на 100000 населения.

Согласно гистологической классификации эпителиальных новообразований тимуса, предложенной экспертами ВОЗ, выделяют несколько типов тимом:

1. Тип А (медулярноклеточные, темноклеточные, веретенноклеточные).
2. Тип АВ (смешанные тимомы).
3. Тип В1 (преимущественно кортикальноклеточные, лимфоидные, органоидные).
4. Тип В2 (кортикальноклеточные).

5. Тип В3 (эпителиальные, плоскоклеточные, атипичные, высокодифференцированный рак тимуса).

6. Тип С (карциномы тимуса).

При относительно низком (менее 4 %) потенциале лимфогенного (или гематогенного) распространения тимомы сохраняют высокую способность к инвазивному росту и образованию имплантационных метастазов плевральной полости, что во многом зависит от морфологического типа опухоли. Следует отметить, что наиболее агрессивным ростом обладают тимомы типа В2, В3 и карцинома тимуса. Намного реже встречаются метастазы при тимомах типа А, АВ и В1. Так же к прогностическим критериям при лечении пациентов относят степень инвазии опухоли или стадию заболевания (табл. 1).

Группирование стадий по TNM:

I стадия – T1N0M0;

II стадия – T1N0M0;

III стадия – T1N1M0; T2N1M0; T3N(0,1)M0;

IV стадия – T4N(0,1,2,3)M0; T(0,1,2,3,4)N(2,3)M0; T(0,1,2,3,4)N(0,1,2,3)M1.

На начальных стадиях новообразования ВЖ, как правило, могут протекать бессимптомно. Их выявление возможно лишь при профилактических рентгенологических обследованиях. Нередко клиническое течение опухолей тимуса связано с таким заболеванием как генерализованная миастения (ГМ). Различные клинические формы ГМ сопровождают тимомы в 25-75 % случаев. В свою очередь, у 15-20 % больных данной патологией выявляют новообразования ВЖ [1, 3, 4, 6, 10-12].

Таблица/Table 1.

TNM классификация от ВОЗ (2015) TNM classification from WHO (2015)

Т (первичная опухоль) (primary tumor)	Tx – первичная опухоль не может быть определена / <i>primary tumor cannot be assessed</i> T0 – нет признаков первичной опухоли / <i>no evidence of primary tumor</i> T1 – полностью инкапсулированная опухоль / <i>tumor completely encapsulated</i> T2 – опухоль прорастает в окружающую жировую клетчатку / <i>tumor invades pericapsular connective tissue</i> T3 – опухоль прорастает в соседние структуры (перикард, средостение, плевру, грудную стенку, крупные сосуды и легкие) / <i>tumor invades into neighboring structures (pericardium, mediastinal pleura, thoracic wall, great vessels and lung)</i> T4 – диссеминация опухоли по перикарду или плевре / <i>tumor with pleural or pericardial dissemination</i>
N (регионарные лимфатические узлы) (regional lymph nodes)	Nx – нет объективных данных о метастазах в регионарных лимфоузлах / <i>regional lymph nodes cannot be assessed</i> N0 – отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы / <i>no regional lymph node metastasis</i> N1 – метастазирование в лимфоузлы переднего средостения / <i>metastasis in anterior mediastinal lymph nodes</i> N2 – наличие метастазов в другие внутригрудные лимфатические узлы, кроме лимфоузлов переднего средостения / <i>metastasis in other intrathoracic lymph nodes excluding anterior mediastinal lymph nodes</i> N3 – метастазирование в прескаленные и/или надключичные лимфоузлы / <i>metastasis in scalene or supraclavicular lymph nodes</i>
M (отдаленные метастазы) (distant metastasis)	Mx – нет объективных данных о наличии отдаленных метастазов / <i>distant metastasis cannot be assessed</i> M0 – нет отдаленных метастазов / <i>no distant metastasis</i> M1 – наличие отдаленных метастазов / <i>distant metastasis</i>

Состояние пациентов оценивают согласно тяжести клинических проявлений миастении по классификации американского фонда ГМ (MGFA) [13], где

1 – изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная;

2А – преобладание умеренной слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

2В – преобладание умеренной слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого;

3А – преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

3В – преобладание средней степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого;

4А – преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

4В – преобладание тяжелой степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого;

5 – интубация с или без механической вентиляции, кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств.

В отдельных случаях заболевание может принимать кризовое течение в виде миастенического, холинергического или смешанного криза, что проявляется выраженным нарушением функции бульбарной и дыхательной мускулатуры, требующей перевода пациентов на ИВЛ. Кризы существенно утяжеляют состояние пациентов и наблюдаются у 10-30 % больных ГМ. Наибольший риск развития криза возникает при ГМ 2В и 3В. Важно отметить, что при отсутствии миастении и характерных синдромов клинические признаки тимомы появляются уже на поздней стадии в результате компрессии соседних органов, которая проявляется болями в грудной клетке, одышкой, кашлем, нарушениями сердечного ритма. Широкое использование в диагностике МСКТ привело к более ранней диагностике опухолей тимуса и способствовало улучшению результатов лечения больных, благодаря увеличению числа пациентов с ранними стадиями заболевания.

Наличие тимомы является показанием к проведению планового оперативного вмешательства, а наиболее радикальным методом лечения считают тимомэктомию (ТТЭ), которая заключается в полном удалении тимомы вместе с ВЖ, окружающей жировой клетчаткой и лимфатическими узлами переднего средостения [4,9,10,12,14]. Долгие годы в качестве основного доступа для ТТЭ использовали полную, а затем частичную срединную стернотомию или торакотомию (СТ). Развитие видеоэндоскопических систем, фиброволоконных светопроводников и микроинструментария изменили методические подходы к хирургическому лечению пациентов с тимомами. Появились публикации об удалении опухолей тимуса с помощью миниинвазивных технологий (МИТ), таких как видеоторакоскопическая (ВТС) и робот-ассистированная (РА) ТТЭ [2,14-16]. Появление альтернативных методик и расширение «хирургической линейки» заставило специалистов задуматься о выборе оптимального способа хирургического лечения новообразований ВЖ.

Pfister W.A. и соавт. [11] опубликовали данные о 22-х пациентах с I и II стадией тимомы, оперированных при помощи МИТ. В группе ВТС ТТЭ было 8 больных, в группе РА вмешательств вошло 14 человек. Среднее время ВТС операции составило 92 минуты, при РА удалении тимомы – 137 минут. Среднее время пребывания пациентов стационаре в группах – около 5 дней. В ходе наблюдения, которое длилось 22 месяца, был выявлен один случай локальной рецидива. Явных преимуществ одного метода в сравнении с другим не установлено.

Pennathur A. и соавт. [12] сообщили о результатах оперативного лечения 40-ка пациентов с тимомами I и II стадии. Удаление опухоли посредством СТ выполнено у 22-х больных, ВТС ТТЭ выполнена у 18-ти пациентов. Длительность пребывания в стационаре оказалась короче в группе МИТ. В ходе наблюдения существенных различий по рецидиву заболевания и 5-летней выживаемости в группах не выявлено.

Ye B. и соавт. [16] сообщили о результатах лечения 46 больных с I стадией тимомы, из которых ВТС вмешательство выполнено 25-ти пациентам, РА ТТЭ – 21-му больному. Длительность операции и интраоперационная кровопотеря достоверно не отличались у двух групп. Послеоперационное пребывание в стационаре (3,7 и 6,7 дня) и срок дренирования плевральной полости (1,1 и 3,6 дня) были короче в группе больных, перенесших РА вмешательство. Рецидивов заболевания в сравниваемых группах не отмечено. По данным этого исследования выделены незначительные преимущества роботизированного комплекса в хирургическом лечении тимом, но также отмечена более высокая стоимость этого метода, что естественно.

Rowse P.G. и соавт. [17] опубликовали опыт 56-ти ТТЭ у пациентов с I и II стадиями заболевания. У 45-ти больных выполнено ВТС вмешательство, в 11-ти случаях произведено РА удаление опухоли ВЖ. Продолжительность операции была меньше при ВТС способе. В то же самое время не было никаких различий по времени пребывания в стационаре и рецидиву заболевания в сравниваемых группах. В ходе своего исследования авторы отметили преимущества видеоторакоскопии над роботизированным комплексом.

Xie A. и соавт. [18] провели сравнительный мета-анализ хирургического лечения 1061 пациента с тимомой на основании 414-ти публикации. ВТС методика применена у 540-ка больных, в 521-м случае опухоль удалена посредством СТ. Средний объем отделяемого по дренажу и средняя продолжительность пребывания в стационаре была больше у пациентов, оперированных из СТ. Показатели выживаемости и безрецидивного течения были выше в группе МИТ.

Friedant A.J. и соавт. [19] сравнили данные 516-ти статей с общим числом пациентов, равным 2038-ми. В группе больных, в лечении которых использованы МИТ, 94,89 % имели I и II стадию тимомы, по Masaoka. В группе традиционных вмешательств этот показатель был равен 78,62%. Пациенты, оперированные с помощью МИТ, имели значительно меньший объем кровопотери и длительность пребывания в стационаре. Однако существенных различий по длительности операции, наличию послеоперационных осложнений и рецидиву заболевания между группами не выявлено.

Использование видеоторакоскопии и роботизированного комплекса, по сравнению с открытым доступом, несомненно снижает операционную травму, риски респираторных и сердечно-сосудистых осложнений после операции за счет менее травматичного доступа и более прецизионной техники. К положительным факторам также относят ускорение реабилитации и сокращение продолжительности пребывания пациентов в хирургическом ТТЭ [11,13,18,20-25]. Кроме того, в литературе пока недостаточно данных для корректного сравнительного анализа ВТС и РА операций, а мнения исследователей не во всем совпадают [17,26], поэтому накопление опыта, а также объективная оценка ближайших и отдаленных результатов миниинвазивных способов ТТЭ представляют несомненный научно-практический интерес.

Цель исследования: сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с опухолями тимуса посредством выполнения открытых, ВТС и робот-РАО вмешательств.

Материал и методы

Под наблюдением находились 138 пациентов с новообразованиями ВЖ, из которых 78-ми больным выполнено открытое удаление опухоли, 47-ми – ВТС операция, 13-ти – РА вмешательство (65 мужчин и 73 женщины). Возраст больных с тимомы – от 19 до 81 года (в среднем, $50,5 \pm 12,7$). По возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, стадии опухолевого поражения (TNM), клинической форме и тяжести миастении группы пациентов были сопоставимы ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что в последние годы отмечаем рост миниинвазивных ТТЭ, что связано с приобретением опыта, необходимого для выполнения этих вмешательств, и ощутимыми их преимуществами (рис. 1).

У 108 (78,3 %) из 138-ми пациентов опухоли тимуса были ассоциированы с различными клиническими про-

явлениями генерализованной миастении. Чаще всего встречалась миастения 2В и 3В. Средний размер тимомы в данной группе больных был $5,4 \pm 2,9$ см. В 20 (14,5 %) случаях отмечены жалобы, указывающие на развитие компрессионного синдрома переднего средостения. Остальные 10 пациентов (7,3 %) имели бессимптомное течение заболевания. Средний размер новообразования ВЖ в группе больных без миастении был $8,4 \pm 4,4$ см.

Обязательным методом обследования больного при подозрении на опухоль тимуса считается МСКТ, а при необходимости — с контрастным усилением. Также использовали МРТ в случае подозрения на инвазивный рост или распространение тимомы на легкие и другие органы переднего средостения. Результаты этих исследований представляют наиболее полную информацию для выбора адекватного метода лечения (рис. 2).

Миниинвазивные операции выполняли как из правостороннего, так и из левостороннего доступа. Следует отметить что к моменту проведения первой РА операции мы располагали большим опытом открытых и ВТС вмешательств на средостении, выполненных как через правую, так и левую плевральные полости, что было описано ранее [17, 21]. Хотя ряд зарубежных исследователей рекомендуют левосторонний доступ при операциях на ВЖ [16, 24, 25], но наиболее оправданным считается правосторонний доступ. Это связано с большим пространством в правой плевральной полости и лучшими возможностями для движения манипуляторов. Также при операциях на переднем средостении один из троакаров вводится в плевральную полость в 5-м межреберье по среднеключичной линии. В этом положении при вмешательстве через левую плевральную полость инструмент может оказывать давление на сердце, приводя в некоторых позициях к нарушениям сердечной деятельности. Отсутствие тактильной чувствительности при РА операции не всегда позволяет надежно предотвратить это осложнение.

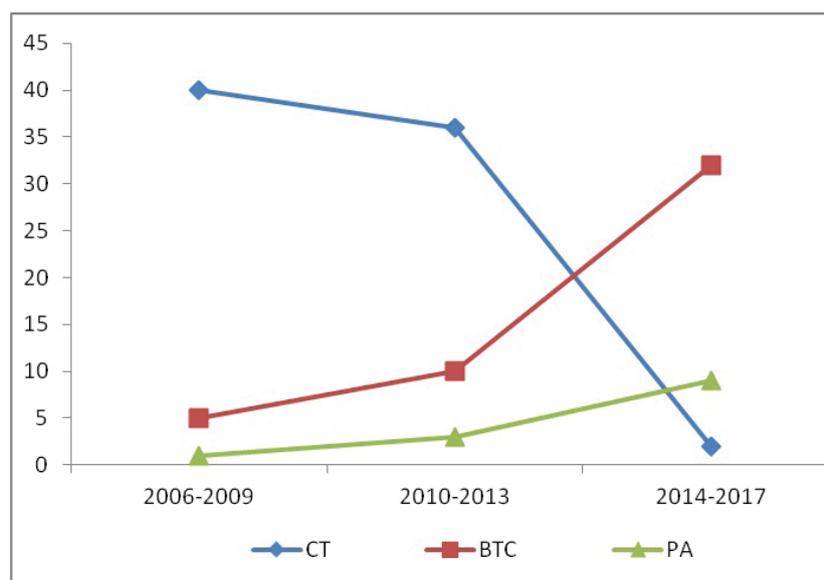


Рисунок 1. Динамика оперативных вмешательств по годам.
Figure 1. Dynamics of surgical interventions by years.

Из 78-ми пациентов, оперированных посредством СТ, в 41 (52,6 %) случае выполнена ТТЭ. У 36 (46,2 %) больных выполнена расширенная ТТЭ, дополненная резекцией пораженных опухолью соседних органов – легкого, перикарда, плевры, левой или правой плечеголовной вены. У 1 (1,2 %) пациента выполнена циторедуктивная операция с удалением большей части опухоли. Чаще всего использовали срединную стернотомию (64), реже – боковую правостороннюю (9) и левостороннюю (5) торакотомию.

В группе ВТС вмешательств 37 (78,2 %) пациентам выполнена ТТЭ, в 4 (8,5 %) случаях – расширенная ТТЭ с резекцией плевры и перикарда, у 6 (12,8 %) больных – циторедуктивная операция. Через правую плевральную полость выполнены 37 оперативных вмешательств, 10 – через левую плевральную полость (рис. 3).

С помощью роботизированного комплекса Da Vinci 10 (76,9 %) пациентам выполнена ТТЭ; 2 (15,4 %) – расширенная ТТЭ, 1 (7,7 %) – циторедуктивная операция. Все операции выполнены из правостороннего доступа (рис. 4). В сравниваемых группах конверсий не было.

Все мининвазивные вмешательства на ВЖ выполняли под общим обезболиванием с отдельной интубацией бронхов. Следует отметить некоторые различия анестезиологического обеспечения РА операций от ВТС. Главной особенностью является затрудненный доступ анестезиолога к голове пациента после установления робот-хирургической консоли. Контроль всех параметров жизнедеятельности во время операции традиционно проводится по монитору анестезиологического комплекса.

Перевод на самостоятельное дыхание и экстубацию обычно выполняли на операционном столе. При тяжелом течении миастении с необходимостью продленной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде, в операционной пациента переинтубировали на однопросветную эндотрахеальную трубку и переводили на аппаратное дыхание в реанимацию, где в последующем принимали решение о возможности экстубации по мере восстановления самостоятельного дыхания.

Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft

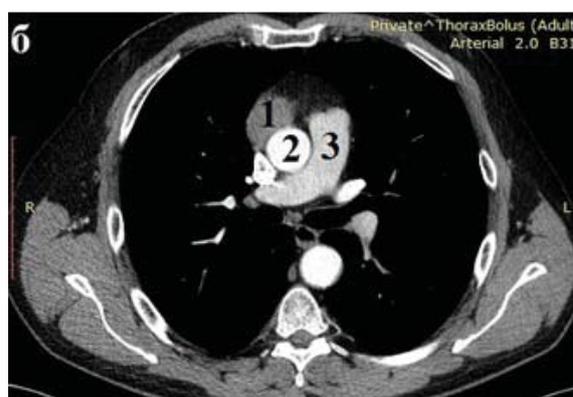


Рисунок 2. КТ органов грудной клетки без контрастного (а) и с контрастным усилением (б): 1 – тимома; 2 – аорта; 3 – легочный ствол.

Figure 2. CT of the chest without contrast (a) and with contrast enhancement (b): 1 – thymoma; 2 – aorta; 3 – pulmonary trunk.

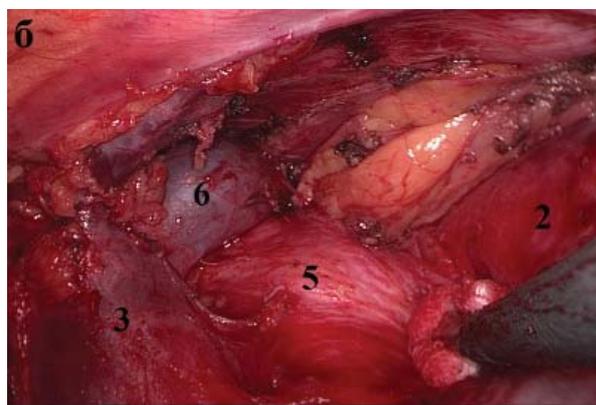
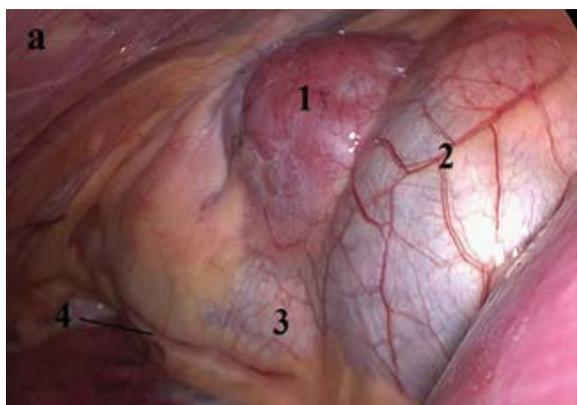


Рисунок 3. Макрофото переднего средостения до начала ТТЭ (а) и после удаления опухоли ВЖ (б): 1 – тимома, 2 – перикард, 3 – верхняя полая вена, 4 – правый диафрагмальный нерв, 5 – аорта, 6 – левая плечеголовная вена.

Figure 3. Macrophoto of anterior mediastinum to the beginning of the TTE (a) and after removal of the tumor TG (b): 1 – thymoma, 2 pericardium, 3 – upper hollow vein, 4 – right phrenic nerve, 5 – aorta, 6 – left brachiocephalic vein.

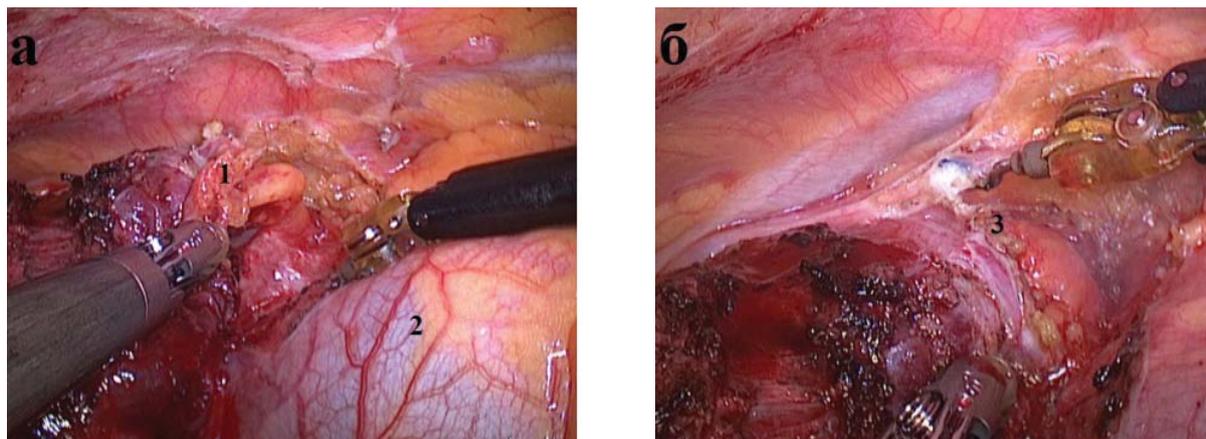


Рисунок 4. Этапы РА операции: а – отделение тимомы (1) от перикарда (2); б – мобилизация верхних отростков тимуса (3) – правый отросток.

Figure 4. Stages of RA operation: a – separation of thymoma (1) from pericardium (2); b – mobilization of the upper processes of thymus (3) – right process.

Excel и пакета статистического анализа данных SPSS v.13. Для сравнения средних величин и установления значимости различий между группами проводили статистическую обработку по непараметрическим тестам Манна-Уитни и Краскела-Уоллисса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Окончательное определение степени инвазии и стадии заболевания проводили по классификации TNM (2015) на основании интраоперационной ревизии опухолевого процесса и заключения патоморфологического исследования всех удалённых препаратов (табл. 2).

При гистологическом исследовании удаленной опухоли установлен морфологический тип тимомы на основании классификации опухолей тимуса (ВОЗ 2015 г.). Все удаленные новообразования относились к истинным тимомам - опухолям тимуса эпителиального происхождения. Более подробное распределение гистологических типов опухоли представлено в табл. 3.

При изучении непосредственных результатов в группах анализу и оценке были подвергнуты следующие показатели: время операции, срок дренирования, про-

должительность приема НПВС, длительность послеоперационного койко-дня (табл. 4).

Во всех анализируемых группах интраоперационных осложнений не зафиксировано. При открытых вмешательствах у 6 (7,7 %) из 78 пациентов были осложнения в послеоперационном периоде: миастенический криз – 2 наблюдения, внутриплевральное кровотечение – 2 случая, пневмоторакс – 1, фибрилляция предсердий – 1. Самым тяжелым осложнением после операции является возникновение криза на фоне тяжелой ГМ ЗВ. У одного пациента развился криз на 2-е сутки, что потребовало проведение реанимационных мероприятий и повторной интубации с продленной ИВЛ до 5-и суток; у другого больного криз возник на 3-и сутки после вмешательства и потребовал ИВЛ до 6-ти суток. Два эпизода кровотечения в плевральную полость, потребовало рестернотомии и остановки кровотечения. Источниками кровотечения в обоих случаях являлись мелкие венозные сосуды в области ложа вилочковой железы. У одного пациента было выполнено дренирование плевральной полости на 2-е сутки по причине развития спонтанного пневмоторакса. Консервативное лечение по поводу фибрилляции предсердий проводилась в течение 2-х суток.

Таблица/Table 2.

Распределение пациентов по стадии заболевания
The distribution of patients by stage of disease

Стадия заболевания по TNM The stage of the disease according to TNM	Число пациентов / Number of patients			
	BTC / VTS (n=47)	PA / RA (n=13)	CT / ST (n=78)	Всего / Total (n=138)
Стадия I / Stage I	13 (27,7 %)	2 (15,4 %)	11 (14,1%)	26 (18,8%)
Стадия II / Stage II	25 (53,2 %)	8 (61,5 %)	30 (38,5%)	63 (45,7%)
Стадия III / Stage III	8 (17,0 %)	3(23,1 %)	36 (46,2%)	47 (34,1%)
Стадия IV / Stage IV	1(2,1 %)	-	1(1,3%)	2 (1,5%)

Таблица/ Table 3.

Распределение пациентов по гистологическому типу опухоли
The distribution of patients according to histological type of the tumor

Гистологический тип опухоли <i>Histological type of tumor</i>	Число пациентов / <i>Number of patients</i>			
	BTC / VTS (n=47)	BTC / VTS (n=47)	BTC / VTS (n=47)	BTC / VTS (n=47)
A	8 (17,0 %)	2 (15,4 %)	9 (11,5 %)	19 (13,8 %)
AB	8 (17,0 %)	1 (7,7 %)	12 (15,4 %)	21 (15,2 %)
B1	13 (27,7 %)	2 (15,4 %)	24 (30,8 %)	39 (28,3 %)
B2	9 (19,2 %)	5 (38,5 %)	24 (30,8 %)	38 (27,5 %)
B3	5 (10,6 %)	3 (23,1 %)	8 (10,3 %)	16 (11,6 %)
C	4 (8,5 %)	-	1 (1,3 %)	5 (3,6 %)

Таблица/ Table 4.

Анализ непосредственных результатов вмешательств
Analysis of immediate results of interventions

Оперативный доступ <i>Operative access</i>	Время операции (мин.) <i>Operation time (min.)</i>	Дренирование (сут.) <i>Drainage (day)</i>	НПВС (сут.) <i>NAID (day)</i>	Койко-день (сут.) <i>Bed-day (day)</i>
BTC / VTS	93,6±25,5	1,6±0,7	1,9±0,8	6,6±1,9
PA / RA	142,7±26,9	1,4±0,5	1,7±0,9	6,3±1,4
CT / ST	91,2±33,4	2,1±0,6	3,7±0,7	10,1±3,6
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. Время операции – период от разреза до наложения последнего шва. При РА операций с учетом докинга.

Note: The operation time is the period from the cut to the last seam. In RA operation with regard to docking

Было отмечено 2 (2,6 %) летальных исхода. Первый пациент с ГМ ЗВ умер от дыхательной недостаточности на фоне тяжелой ХОБЛ на 15-е сутки после хирургического вмешательства. Второй больной с миастенией ЗА скончался от ТЭЛА на 6-е сутки после операции, не смотря на проводимые профилактические мероприятия.

Послеоперационное течение осложнилось у одного пациента с миастенией ЗВ после BTC ТТЭ (2,1 %) в виде ухудшения миастенического статуса, который потребовал продленной ИВЛ до 2-х суток. Летальных исходов не отмечено. В группе РАО послеоперационных осложнений и летальных исходов зафиксировано не было.

Отдаленные результаты оперативного лечения пациентов анализировали, учитывая специфику данного заболевания. В первую очередь изучали онкологический аспект хирургического вмешательства, что включало в себя отсутствие рецидива опухоли и появления метастазов. Для решения этого вопроса больным в течение пяти лет ежегодно выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки.

У больных с ГМ через год проводили анализ выраженности и эффективности компенсации миастенических расстройств после операции согласно международной классификации клинических проявлений: эффект А (полная безмедикаментозная ремиссия) отсутствие симптомов заболевания длительностью более 1 года без применения специфической терапии; эффект В (медикаментозная ремиссия) – отсутствие симптомов заболевания

либо минимальные проявления на фоне приема поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов; эффект С (хорошая компенсация состояния) – существенный регресс симптомов и отсутствие прогрессирования болезни на фоне постоянной антихолинэстеразной и/или иммуносупрессивной терапии; эффект D (отсутствие эффекта терапии) – прогрессирование заболевания, эксацербация симптомов болезни частотой 1 и более раз в год, наличие стойких миастенических проявлений, нарушающих работоспособность и самообслуживание пациентов; эффект E – летальный исход, в том числе в течение 30 дней после тимомтимэктомии [4,10,13,14]. (рис. 5).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у большинства пациентов была II стадия заболевания по TNM с наличием инвазии опухоли в капсулу и жировую клетчатку средостения. Реже всего встречалась IV стадия тимомы с наличием плевральных и перикардиальных имплантов. По гистологическим критериям, в целом, отмечалось преобладание тимом типа В, в частности тимомы типа В1 (28,3 %) и В2 (27,5%). Меньше всего встречались тимомы типа С или так называемые карциномы тимуса, которые наблюдались в 3,6 % случаях. Такое распределение пациентов по морфологическому критерию опухоли соответствовало литературным данным.

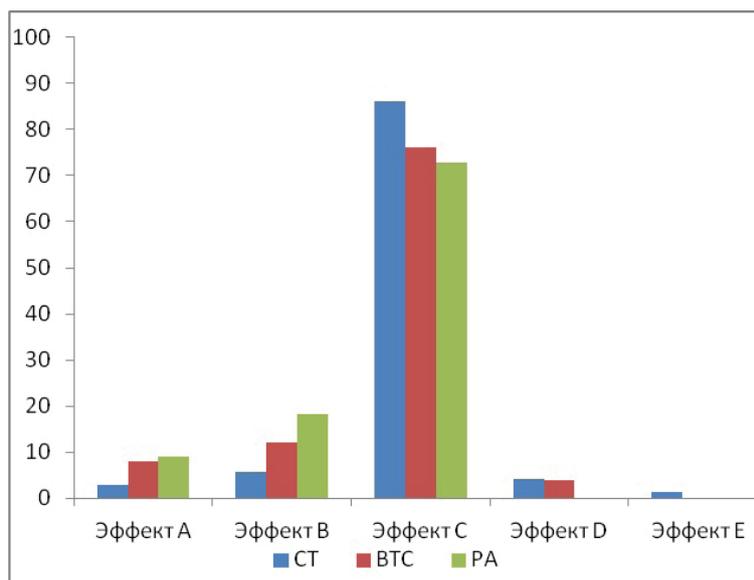


Рисунок 5. Оценка эффективности хирургического лечения миастении в группах на 1 год после операции
Figure 5. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of myasthenia gravis in groups for 1 year after surgery

При сравнении непосредственных результатов обращает на себя внимание статистически достоверное различие по длительности операций в группах. Большая продолжительность РА ТТЭ, по нашему мнению, связана как с меньшим опытом выполнения этих вмешательств, так и дополнительными затратами на установку робот-хирургического комплекса (докинг). Несмотря на то что средняя длительность миниинвазивных операций выше, чем при открытом доступе, отмечено снижение таких показателей, как срок дренирования плевральной полости и продолжительность послеоперационного койко-дня. Также в группах МИТ отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, что требовало назначения небольших доз НПВС (кетонал, кетопрофен). В тоже время у больных после СТ требовалось назначение наркотических анальгетиков. При этом не выявлено достоверных отличий по остальным показателям в группах МИТ. Это позволяет судить о том, что хирургическая агрессия на организм при МИТ значительно меньше и благоприятно сказывается на восстановлении пациента.

В отдаленные сроки из 8-ми пациентов, которым выполнена циторедуктивная операция, у 7-ми больных отмечено прогрессирование заболевания, что привело к летальному исходу в 3-х случаях. В группе BTC вмешательств у 1-го пациента с инвазивной тимомой типа В3 наступила стабилизация онкопроцесса после проведенного химиолучевого лечения.

Анализ отделенных результатов радикальных ТТЭ с точки зрения онкологического процесса показал отсутствие локорегиональных рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов во всех группах.

Изучение результатов хирургического лечения ГМ при опухоли тимуса через год, также показало некоторое преимущество МИТ над открытыми вмешательствами. Хорошие эффекты (А и В) после BTC ТТЭ

достигнуты в 20,0 % случаев, после РА – 27,3 %, а после традиционной ТТЭ – в 8,4 % наблюдений. Следует отметить, что 1 случай летального исхода, связанный с осложненным течением ГМ, был только в группе открытых операций, что сопоставимо с ранее опубликованными данными.

Заключение

Таким образом, на основании собственного опыта, совпадающего с данными зарубежных авторов МИТ при хирургическом лечении пациентов с тимомами продемонстрировали безопасность и эффективность. Также были установлены преимущества BTC и РА технологии при выполнении ТТЭ в сравнении с открытыми операциями. В то же самое время отмечено отсутствие очевидных различий по сравниваемым показателям между группами больных, оперированных с использованием МИТ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования BTC и РА вмешательств у этой категории пациентов. При этом стоит выделить такие преимущества робот-хирургического комплекса, как более комфортные условия работы оператора, сидящего за удобной консолью; улучшенные движения инструментов (7 степеней свободы движений и возможность поворота на 360 градусов) позволяет производить сложные трехмерные движения, обеспечивая безопасную и комфортную препаровку тканей вблизи сосудов, нервов и в отдаленных отделах контрлатерального средостения; высокое разрешение и трехмерное изображение способствует усилению качества изображения операционного поля; устранение тремора рук обеспечивает точность выполняемых визуально-координационных движений. Отмеченные преимущества РА хирургии могут оказаться полезными при выполнении операций по поводу тимом с инвазией в соседние органы и ана-

томические структуры, при сложных топографо-анатомических взаимоотношениях, требующих повышенной прецизионности оперирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. - М.-СПб.: Питер, 2004. - 462 с.
2. Никишов В.Н., Сигал Е.И., Сигал А.М., Потанин В.П., Сигал Р.Е., Матвеев В.Ю. Опыт применения видеоторакоскопии при заболеваниях вилочковой железы // *Эндоскопический журнал*. - 2010. - №3. - С. 18-24.
3. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Малаев С.Г., Карселадзе А.И., Савёлов Н.А. Новообразования вилочковой железы (Обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал*. - 2008. - №1. - С. 75-84.
4. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Животов В.А., Фатьянова А.С. Сорокалетний опыт хирургического лечения генерализованной миастении // *Хирургия*. - 2004. - № 5. - С. 32-38.
5. Raica M., Ribatti D. Head and neck: Thymus: Thymoma: an overview. // *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. - 2013. - V.17, №3. - P:221-228.
6. Song Y., Zhou L., Miao F., Chen G., Zhu Y., Gao X. et al. Increased frequency of thymic T follicular helper cells in myasthenia gravis patients with thymoma. // *Journal of Thoracic Disease*. - 2016. - V.8(3). - P.314-322. doi: 10.21037/jtd.2016.03.03
7. Thomas C.R., Wright C.D., Loehrer P.J. Thymoma: State of the Art. // *Journal of Clinical Oncology*. - 1999. - V.17(7). - P.2280-2289. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2280
8. Venuta F., Anile M., Diso D., Vitolo D., Rendina E.A., De Giacomo T. et al. Thymoma and thymic carcinoma. // *European Journal of cardio-thoracic Surgery*. - 2010. - V.37(1). - P.13-25.
9. Ruffié P., Gory-Delabaere G., Fervers B., Regnard J.F., Resbeut M. Epithelial tumours of the thymus. // *British Journal of Cancer*. - 2001. - V.84(2). - P.51-54.
10. Шкроб О.С., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х., Зайратьянц О.В., Пономарев А.Б. Тимомы с миастеническим синдромом. // *Хирургия*. - 1998. - № 6. - С. 95-99.
11. Pfister W.A., Baste J.M., Piton N., Bubenheim M., Melki J., Wurtz A. et al. Thymectomy by minimally invasive surgery. Comparative study videosurgery versus robot-assisted surgery. // *Revue des Maladies Respiratoires*. - 2017. - V.34(5). - P.544-552. doi: 10.1016/j.rmr.2017.01.002
12. Pennathur A., Qureshi I., Schuchert M.J., Dhupar R., Ferson P.F., Gooding W.E. et al. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2011. - V.141(3). - P. 694-701. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.003
13. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Даллакян Д.Н. и др. Торакоскопическое удаление вилочковой железы при миастении у детей. // *Хирургия*. - 2013. - №3. - С. 55-60.
14. Xie X., Gan X., Chen B., Shen Z., Wang M., Zhang H. et al. Left- and right-sided video-assisted thoracoscopic thymectomy exhibit similar effects on myasthenia gravis. // *Journal of Thoracic Disease*. - 2016. - V.8(1). - P.124-132. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.40
15. Кузин М.И., Шкроб О.С., Тодуа Ф.И., Ветшев П.С., Соколов А.Л., Ипполитов И.Х. и др. Диагностическая и лечебная тактика при опухолевом поражении вилочковой

REFERENCES

1. Kalinin AP, Maistrenko NA, Vetshev PS. *Hirurgicheskaya endokrinologiya*. M.-SPb.: Piter; 2004. (in Russ.)
2. Nikishov VN, Sigal EI, Sigal AM, Potanin VP, Sigal RE, Matveev VYu. Experience in the application of videothoracoscopy in diseases of thymus gland. *Endoskopicheskii jurnal*. 2010;(3):18-24. (in Russ.)
3. Polockii BE, Machaladze ZO, Davidov MI, Malaev SG, Karseladze AI, Savelov NA. Tumors of the thymus gland (literature Review). *Sibirskii onkologicheskii jurnal*. 2008;(1):75-84. (in Russ.)
4. Shevchenko YuL, Vetshev PS, Ippolitov LI, Jivotov VA, Fatyaynova AS. Forty years of experience in the surgical treatment of generalized myasthenia gravis. *Hirurgiya*. 2004;(5):32-38. (in Russ.)
5. Raica M, Ribatti D. Head and neck: Thymus: Thymoma: an overview. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2013;17(3):221-228.
6. Song Y, Zhou L, Miao F, Chen G, Zhu Y, Gao X, et al. Increased frequency of thymic T follicular helper cells in myasthenia gravis patients with thymoma. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(3):314-322. doi: 10.21037/jtd.2016.03.03
7. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: State of the Art. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(7):2280-2289. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2280
8. Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(1):13-25.
9. Ruffié P, Gory-Delabaere G, Fervers B, Regnard JF, Resbeut M. Epithelial tumours of the thymus. *British Journal of Cancer*. 2001;84(2):51-54.
10. Shkrob OS, Vetshev PS, Ippolitov IH, Zairatyanc OV, Ponomarev AB. Thymoma with myasthenic syndrome. *Hirurgiya*. 1998;(6):95-99. (in Russ.)
11. Pfister WA, Baste JM, Piton N, Bubenheim M, Melki J, Wurtz A, et al. Thymectomy by minimally invasive surgery. Comparative study videosurgery versus robot-assisted surgery. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2017;34(5):544-552. doi: 10.1016/j.rmr.2017.01.002
12. Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, Dhupar R, Ferson PF, Gooding WE, et al. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141(3):694-701. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.003
13. Razumovskii AYU, Alhasov AB, Mitupov ZB, Sanadze AG, Sidnev DV, Dallakyan DN, et al. Thoracoscopic removal of the thymus gland in myasthenia gravis in children. *Hirurgiya*. 2013;(3):55-60. (in Russ.)
14. Xie X, Gan X, Chen B, Shen Z, Wang M, Zhang H, et al. Left- and right-sided video-assisted thoracoscopic thymectomy exhibit similar effects on myasthenia gravis. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(1):124-132. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.40
15. Kuzin MI, Shkrob OS, Todua FI, Vetshev PS, Sokolov AL, Ippolitov IH, et al. Diagnostic and therapeutic strategy in tumor lesions of the thymus in patients with myasthenia gravis. *Hirurgiya*. 1988;(11):72-77. (in Russ.)
16. Ye B, Tantai JC, Li W, Ge XX, Feng J, Cheng M, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted

- железы у больных миастенией // *Хирургия*. - 1988. - № 11. - С. 72-77.
16. Ye B., Tantai J.C., Li W., Ge X.X., Feng J., Cheng M. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma. // *World Journal of Surgical Oncology*. - 2013. - V.11. - P.157. doi: 10.1186/1477-7819-11-157
 17. Rowse P.G., Roden A.C., Corl F.M., Allen M.S., Cassivi S.D., Nichols F.C. et al. Minimally invasive thymectomy: the Mayo Clinic experience. // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. - 2015. - V.4(6). - P.519-526. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.07.03
 18. Xie A., Tiahjiono R., Phan K., Yan T.D. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. - 2014. - V.4(6). - P.495-508. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.01
 19. Friedant A.J., Handorf E.A., Su S., Scott W.J. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. // *Journal of Thoracic Oncology*. - 2016. - V.11, №1. - P. 30-38. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.004
 20. Аблицов Ю.А., Кашеваров С.Б., Василяшко В.И., Аблицов А.Ю., Орлов С.С., Травин Н.О. Видеотехнологии в торакальной хирургии // *Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова*. - 2007. - №1. - С. 100-101.
 21. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Махнев Д.А., Епифанов С.А., Даминов В.Д., Зуев А.А. и др. Инновационные технологии в хирургии и медицинской реабилитации. // *Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова*. - 2016. - № 3. - С. 24-31.
 22. Курганов И.А., Богданов Д.Ю. Роль и место малоинвазивных хирургических технологий в лечении заболеваний вилочковой железы. // *Эндоскопическая хирургия*. - 2013. - № 6. - С. 49-54.
 23. Li Y., Wang J. Left-sided approach video-assisted thymectomy for the treatment of thymic diseases. // *World Journal of Surgical Oncology*. - 2014. - V.12(1). - P. 1-7. doi: 10.1186/1477-7819-12-398
 24. Mineo T.C., Pompeo E., Lerut T.E., Bernardi G., Coosemans W., Nofroni I. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach. // *Annals of Thoracic Surgery*. - 2000. - V. 69. - P. 1537-1541.
 25. Kaufman A.J., Flores R.M. Minimally invasive thymectomy for thymoma: does surgical approach matter or is it a question of stage? // *Journal of Thoracic Disease*. - 2016. - V.8(12). - P. 1711-1714. doi: 10.21037/jtd.2016.12.104
 - thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013;11:157. doi: 10.1186/1477-7819-11-157
 17. Rowse PG, Roden AC, Corl FM, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, et al. Minimally invasive thymectomy: the Mayo Clinic experience. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015;4(6):519-526. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.07.03
 18. Xie A, Tiahjiono R, Phan K, Yan TD. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2014;4(6):495-508. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.01
 19. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(№1):30-38. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.004
 20. Ablicov YuA, Kashevarov SB, Vasilashko VI, Ablicov AY, Orlov SS, Travin NO. Video technologies in thoracic surgery. *Vestnik NMHC im. N.I.Pirogova*. 2007;(1):100-101. (in Russ.)
 21. Karpov OE, Vetshev PS, Mahnev DA, Epifanov SA, Daminov VD, Zuev AA, et al. Innovative technologies in surgery and rehabilitation. *Vestnik NMHC im. N.I.Pirogova*. 2016;(3):24-31. (in Russ.)
 22. Kurganov IA, Bogdanov DYU. Role and place of minimally invasive surgical technologies in the treatment of diseases of the thymus gland. *Endoskopicheskaya hirurgiya*. 2013;(6):49-54. (in Russ.)
 23. Li Y, Wang J. Left-sided approach video-assisted thymectomy for the treatment of thymic diseases. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12(1):1-7. doi: 10.1186/1477-7819-12-398
 24. Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE, Bernardi G, Coosemans W, Nofroni I. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach. *Annals of Thoracic Surgery*. 2000; 69:1537-1541.
 25. Kaufman AJ, Flores RM. Minimally invasive thymectomy for thymoma: does surgical approach matter or is it a question of stage? *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(12):1711-1714. doi: 10.21037/jtd.2016.12.104

Информация об авторах

Ветшев Петр Сергеевич, д.м.н., проф., действительный член Международного хирургического общества (ISS) и Международной ассоциации хирургов-эндокринологов (IAES), заместитель председателя Московского общества хирургов, советник генерального директора по клинической и научной работе, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Аблицов Алексей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгеноваскулярной хирургии, врач-торакальный хирург, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., проф., руководитель отдела нервно-мышечной патологии с Российским Миастеническим центром НИИ Общей патологии и патофизиологии РАМН.

Information about the authors

Petr S. Vetshev – MD, professor, Full member of the international surgical society (ISS) and the International association of endocrinologists (IAES), deputy chairman of the Moscow society of surgeons, advisor of the General Director for clinical and scientific work, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia.

Alexey Yu. Ablitsov – PhD, associate professor of the chair of thoracic and cardiovascular surgery with the course of endovascular surgery, thoracic surgeon, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia.

Alexander G. Sanadze - MD, professor, head of department of neuromuscular pathology, Russian Myasthenic center, research Institute of General pathology and pathophysiology of RAMS, Moscow, Russia.

Yuriy A. Ablitsov – MD, professor of the chair of thoracic and cardiovascular surgery with the course of endovascular

Аблицов Юрий Алексеевич, д.м.н., проф. кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, врач-торакальный хирург, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. E-mail: a_alexei@mail.ru.

Василашко Виктор Иванович, к.м.н., доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, заведующий торакальным отделением, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Крячко Виктор Сергеевич, ординатор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. E-mail: dinamo30rus@mail.ru.

Лукьянов Павел Андреевич, аспирант кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. E-mail: l-p-a@bk.ru.

Магомедов Бульямин Алипханович, аспирант кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

surgery, thoracic surgeon, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia. E-mail: a_alexei@mail.ru

Victor I. Vasilashko – PhD, associate professor of the chair of thoracic and cardiovascular surgery with the course of endovascular surgery, head of the thoracic department, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia.

Victor S. Kryachko – resident of the chair of thoracic and cardiovascular surgery with the course of endovascular surgery, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia. E-mail: dinamo30rus@mail.ru

Pavel A. Lukyanov – post-graduate student of the chair of thoracic and cardiovascular surgery with the course of endovascular surgery, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia. E-mail: l-p-a@bk.ru

Bulyamin A. Magomedov – post-graduate student of the chair of thoracic and cardiovascular surgery with the course of endovascular surgery, National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow, Russia.

Получено / Received: 26.02.2018

Принято к печати / Accepted: 02.04.2018

© Голубев Г.Ш., Кабанов В.Н., 2018
УДК 617.3
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-26-34

Долгосрочный анализ серии случаев эндопротезирования тазобедренного сустава в зависимости от доступа и типа эндопротезирования

Г.Ш. Голубев¹, В.Н. Кабанов²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Городская больница №1 им. Н.А. Семашко, Ростова-на-Дону, Россия

Цель: провести сравнительную оценку результатов эндопротезирования тазобедренного сустава, выполненных из различных доступов при разных способах фиксации. **Материалы и методы:** использованы визуальные методы регистрации в сочетании с математической обработкой. Приводятся результаты тестирования 39 бывших пациентов сроком наблюдения от 18 до 71 месяцев и повторное тестирование этих же пациентов (всего 22) по прошествии 9 лет по шкалам Harris, Barthel, WOMAC. **Результаты:** демонстрируются достоинства комплексного использования оценочных шкал с последующей статистической обработкой данных при проведении исследований по изучению отдаленных результатов лечения. **Выводы:** исследование подтверждает достоверность надежность использования хирургического доступа Кегги к тазобедренному суставу в клинической практике. По способу фиксации лучшие показатели выживаемости продемонстрировали однополюсные цементные и тотальные гибридные протезы.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, доступы к тазобедренному суставу, отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава.

Для цитирования: Голубев Г.Ш., Кабанов В.Н.. Долгосрочный анализ серии случаев эндопротезирования тазобедренного сустава в зависимости от доступа и типа эндопротезирования. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):26-34. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-26-34

Контакты: Кабанов Владимир Николаевич, vnkabanov007@rambler.ru

Long-term analysis of a series of cases of hip replacement depending on access and type of arthroplasty

G.Sh. Golubev¹, V.N. Kabanov²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²N.A. Semashko City hospital No. 1, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to compare long-term results of total hip replacement according to approach and type of fixation (cemented, uncemented). **Materials and methods:** the outcomes of 39 total hip replacement were estimated for the first time after 5-6 years and for the second time after 11-15 years after the treatment. they have been compared by Bartel, Harris and WOMAC scores. **Results:** Kaplan-Meyer and descriptive statistics applied to get validated results. **Conclusions:** received data demonstrated durable positive functional results while Keggy's approach has been used. Cemented fixation and hybrid prostheses have longer survival rate than cementless devices.

Keywords: hip replacement, approaches to the hip joint, long-term results of hip replacement surgery.

For citation: Golubev G.Sh., Kabanov V.N. Long-term analysis of a series of cases of hip replacement depending on access and type of arthroplasty. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):26-34. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-26-34

Corresponding author: Vladimir N. Kabanov, vnkabanov007@rambler.ru

Введение

По данным ВОЗ, в предстоящие 20 лет ожидается значительное увеличение численности пожилого населения, что вызовет рост потребности в эндопротезировании суставов [1]. Частота эндопротезирований в разных странах ежегодно возрастает. В США с 1995 по 2005 гг. число выполняемых операций по замене ТБС увеличилось на 61 % [2], в Дании – со 101/100000 в 1996 г. до 131/100000 в 2002 г., [3], в России с 2008 по 2013 г. ежегодное количество эндопротезирований крупных суставов выросло более, чем в два с половиной раза, – с 33 223 до 86 033, из них в 2013 г. выполнено 54 703 замены ТБС [2]. Основными причинами увеличения количества эндопротезирований являются переломы шейки бедра (6 % от всех переломов) и коксартроз (17,8 на 10 тыс. взрослого населения Российской Федерации) [4].

Эндопротезирование остаётся весьма сложной операцией, требующей высокого мастерства хирурга и тщательного отбора пациентов [5]. Главным критерием эффективности операции является оценка отдалённых результатов, позволяющая объективно и достоверно сравнить различные техники и технологии [6]. Представляет интерес оценка отдалённых (10 и более лет) результатов эндопротезирования, статистики которых в России ограничена. Такой анализ может способствовать выработке концепции, реализация которой могла бы улучшить отдалённые результаты [6].

Цель исследования: сравнить отдалённые результаты эндопротезирования тазобедренного сустава, выполненного из различных доступов (малоинвазивного доступа Кегги [7], стандартного переднебокового и заднего доступов [8,9]), а также сравнение выживаемости различных видов эндопротезов тазобедренного сустава при разных способах фиксации последних.

Материал и методы

Работа основана на ретроспективном анализе клинического материала и изучении отдалённых результатов

тотального и однополюсного эндопротезирования тазобедренного сустава, проведённых по поводу переломов, нарушений процессов консолидации шейки бедра и коксартроза в ортопедическом и травматологических отделениях МЛПУЗ «Городская больница №1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону» за период с 2000 по 2006 гг.

В описываемую когорту включены 39 пациентов, ранее отобранных методом генерации случайных чисел без повтора из списка 268 пациентов [10]. По прошествии 9 лет к пациентам обратились повторно, связь удалось установить с 22 пациентами. Отдалённые сроки наблюдения составили при первичном опросе от 18 до 71 месяцев, при повторном обследовании — от 10 до 15 лет. Средний возраст опрошенных респондентов составил 75,6 лет. Распределение опрошенных в 2006 и 2015 гг. пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Среди пациентов, обследованных в 2015 г., преобладали женщины (18/22) в возрасте от 45 до 91 года. Эндопротезирование у них выполнялось по поводу перелома шейки бедра (11), коксартроза и асептического некроза головки бедренной кости (8), ложного сустава или несросшегося перелома (3 пациента).

Опрос пациентов проводился как в устной форме при личном контакте (7 человек), так и в телефонном режиме (15 респондентов). Оценка отдалённых исходов осуществлялась по результатам клинического осмотра, рентгенографии и анкетирования по шкалам Harris [11], способности пациента к самообслуживанию по шкале Barthel [12-14], а также по выраженности болей по шкале WOMAC [15-17].

Помимо перечисленных показателей, в базу данных вносились срок, прошедший после артропластической операции (месяцы), возраст и пол пациента, а также сведения о доступе и типе протеза.

При ранее выполненных оперативных вмешательствах использовались: стандартный передненаружный доступ Хардинга [18,19] в положении больного на спине – 5 операций., малоинвазивный доступ Кегги [7] на

Таблица / Table 1.

Распределение пациентов по возрасту и полу (2006, 2015 гг.)
The distribution of patients by age and gender (2006, 2015)

Год Year	Всего пациентов All patients		Мужчины Men		Женщины Women		Возраст, лет Age, years					
							Средн. Med.		Min		Max	
	2006	2015	2006	2015	2006	2015	2006	2015	2006	2015	2006	2015
2000	6	4	1	-	5	4	69,6	76,2	63	73	77	80
2001	7	1	4	-	3	1	68,5	85	51	85	81	85
2002	10	8	2	1	8	7	66,8	74,7	57	69	80	88
2003	3	1	1	-	2	1	67,6	75	67	75	69	75
2004	8	5	1	1	7	4	77,8	84,6	70	78	90	91
2005	1	-	1	-	-	-	40	-	40	-	40	-
2006	4	3	2	2	2	1	50	60	32	45	75	84

основе стандартного переднего доступа – 9 пациентов., задний доступ Мура-Гибсона-Каплана [9] – 8 пациентов.

95,7 % операций выполнено под спинальной и управляемой гипотензией. В послеоперационном периоде проводилась профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Данные накапливались и обрабатывались в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2015. Расчёт описательной статистики показателей, а также сравнение полученных величин для разных групп больных по непараметрическому критерию U-Mann-Whitney выполнены в Statistica v.23 (Copyright© StatSoft, Inc. 1984-2015).

Результаты

Пациенты, включённые в исследование, разделены на подгруппы в зависимости от вида патологии, явившейся показанием для оперативного лечения. Выделена подгруппа (исследование 2015 г.) из 8 больных, оперированных по поводу коксартроза, и подгруппа из 14 пациентов,

оперированных по поводу переломов и нарушений процессов консолидации шейки бедра. Описательная статистика подгрупп приведена в таблице (см. табл. 2).

Средний возраст больных с коксартрозом составил 68,1 лет (интервал от 45 до 80 лет); больных с переломами шейки бедра — 80 лет: минимальный возраст респондента равнялся 71 годам, самому старшему пациенту было 91 лет. На момент включения в исследование 2015 г. средняя длительность послеоперационного периода составила 146 месяцев (от 102 до 178 месяца). Анализ данных (табл. 2) позволяет утверждать, что обе группы однородны по результатам оценок функциональных исходов, что подтверждается проверкой этой гипотезы по критерию Wald-Wolfowitz (значение p от 0,12 до 0,97 при пороговой величине $p=0,05$).

Анализ функции выживания Каплана-Майера (переменная состояния — оценка Harris, переменная времени — длительность наблюдения, стратификация по признаку «группа наблюдения 2006, 2015 гг.», воздействующий фактор – вид доступа к суставу) продемонстрировал,

Таблица / Table 2

Оценка отдалённых результатов протезирования тазобедренного сустава Evaluation of remote results of prosthetics of the hip joint

Группа Group	Возраст Age	Оценка Harris Rating on a scale of Harris	Оценка Bartel Rating on a scale of Bartel	Оценка WOMAC Rating on a scale of WOMAC
1 Среднее значение The average value	67,49	74,82	91,41	25,64
N	39	39	39	39
Стандартная отклонения Standard deviation	12,126	16,300	11,973	19,801
Медиана The median	69,00	81,00	95,00	23,00
Стандартная ошибка эксцесса Standard error of kurtosis	,741	,741	,741	,741
Минимум Minimum	32	22	60	2
Максимум Maximum	90	95	100	79
2 Среднее значение The average value	73,23	70,95	86,59	28,00
N	22	22	22	22
Стандартная отклонения Standard deviation	11,212	17,039	12,853	16,466
Медиана The median	75,50	71,50	90,00	31,00
Стандартная ошибка эксцесса Standard error of kurtosis	,953	,953	,953	,953
Минимум Minimum	42	35	55	2
Максимум Maximum	87	94	100	69

Примечание: Группа 1 – наблюдения 2006 года; группа 2 – наблюдения 2015 г.

Note: group 1 – observations 2006; group 2 – observations 2015.

что наилучшие показатели сохранения функции сустава свойственны стандартному латеральному доступу и доступу Кегги (см. рис. 1).

Если в наблюдениях 2006 г. стандартный латеральный и доступ Кегги конкурентны по сохранению функциональных показателей оперированного сустава, то в наблюдениях 2015 г. доступ Кегги демонстрирует лучшие результаты. При этом учитывалось, что оценка по шкале Harris при сумме баллов 90-100 соответствует отличному

результату, 80-90 – хорошему, 70-80 – удовлетворительному, менее 70 – неудовлетворительному. В системе оценки качества жизни Barthel результат варьируется от 0 до 100 в сторону улучшения показателей. Использованный индекс остеоартрита WOMAC, напротив, характеризует эффект от 0 (наилучший исход) до 100 баллов (наихудший исход). Результаты сравнения оценок Barthel и WOMAC в группах представлены на коробчатых диаграммах (см. рис. 2, рис. 3, рис. 4).

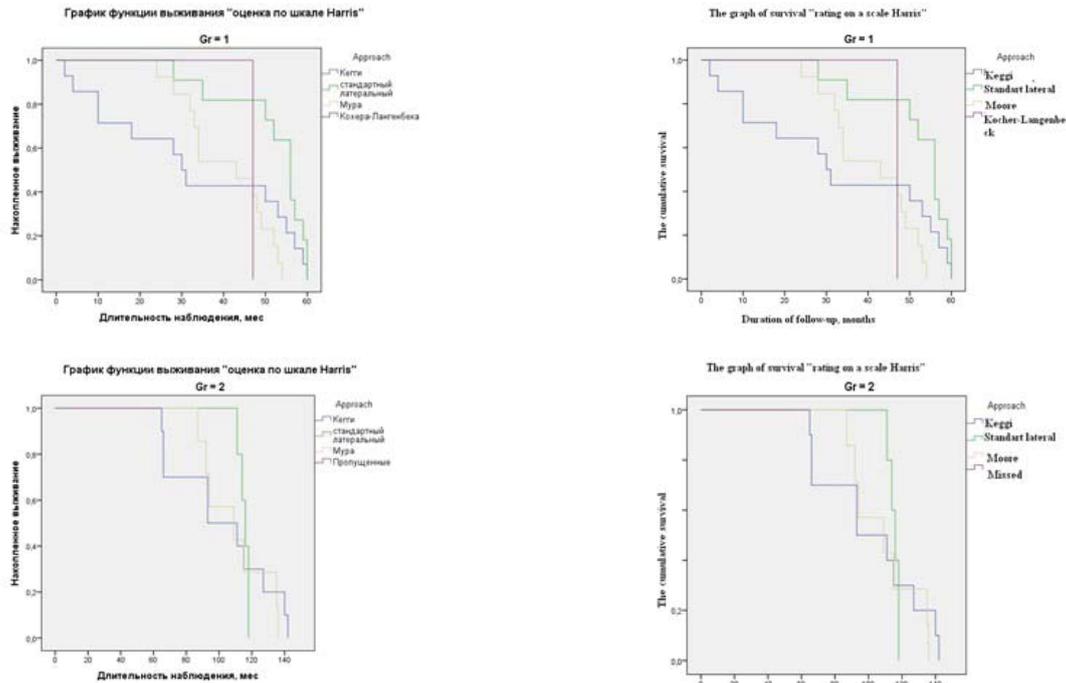


Рисунок 1. Графики функции выживания Каплана-Майера переменной состояния «оценка по шкале Harris» для группы наблюдения 2006 г (А) и 2015 г (Б)

Figure 1. Charts of the Kaplan-Mayer survival function of the variable state "Harris score" for the 2006 observation group (A) and 2015 (B)

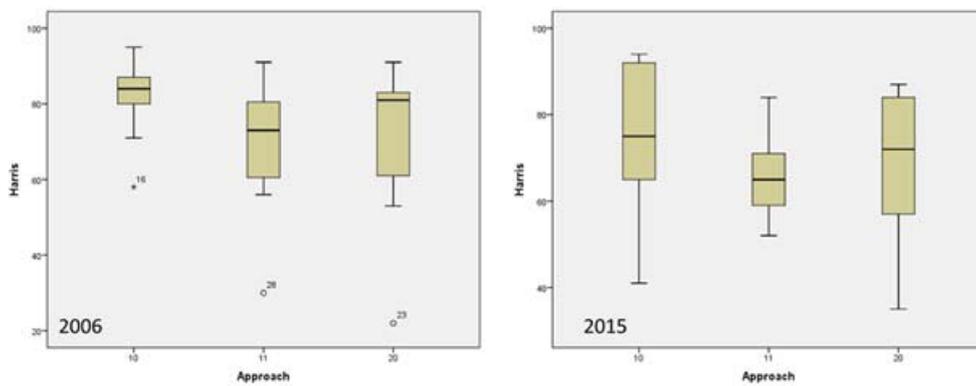


Рисунок 2. Медианы и диапазоны оценок Harris в зависимости от вида доступа (10 – доступ Кегги, 11 – стандартный передне-латеральный доступ, 20 – доступ Мура).

Figure 2. Medians and ranges of the estimates of Harris, depending on the type of access (10 – access Kegg, 11 – standard anterior-lateral approach, 20 – access Moore).

Со временем разница в оценке отдалённых результатов лечения уменьшается, хотя и сохраняется преимущественно малоинвазивного доступа Кегги перед другими, взятыми в исследование (см. рис. 5).

щество малоинвазивного доступа Кегги перед другими, взятыми в исследование (см. рис. 5).

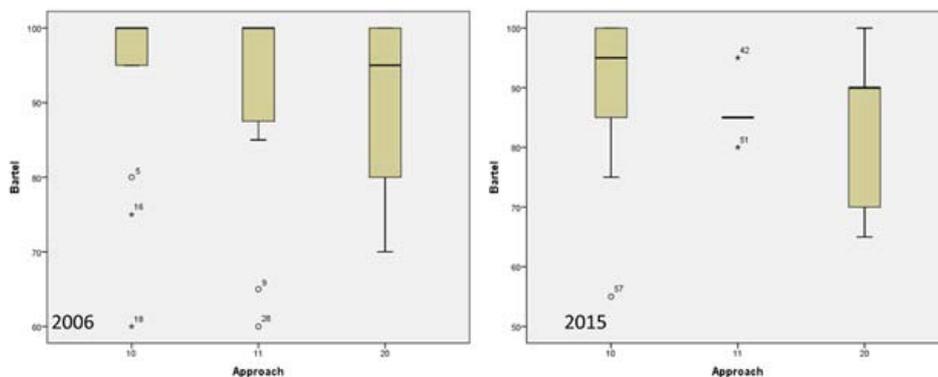


Рисунок 3. Динамика результатов оценки состояния тазобедренного сустава по шкале Barthel в зависимости от вида хирургического доступа и года проведения исследования (обозначение как на Рис. 2)
Figure 3. Dynamics of the assessment of the hip joint on a scale Barthel depending on the type of surgical access and the year of the study (notation as in figure 2)

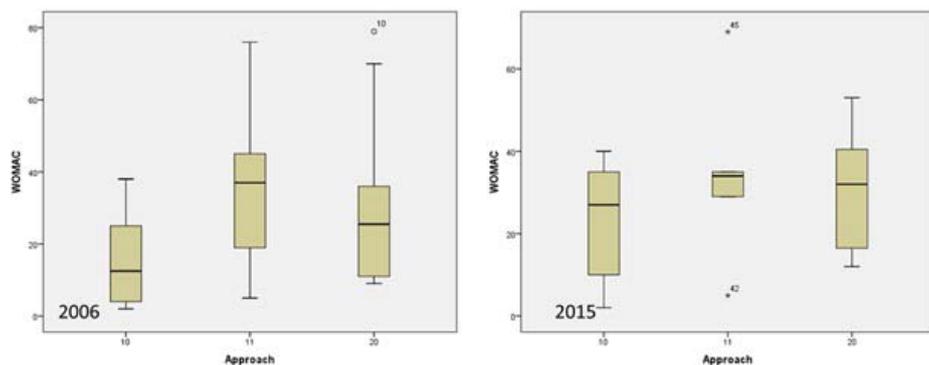


Рисунок 4. Динамика оценки боли и функции оперированного сустава по шкале WOMAC в зависимости от вида доступа (обозначение как на Рис. 2)
Figure 4. Dynamics of the assessment of pain and function of the operated joint according to the WOMAC a scale, depending on the type of access (denoted as a in figure 2)

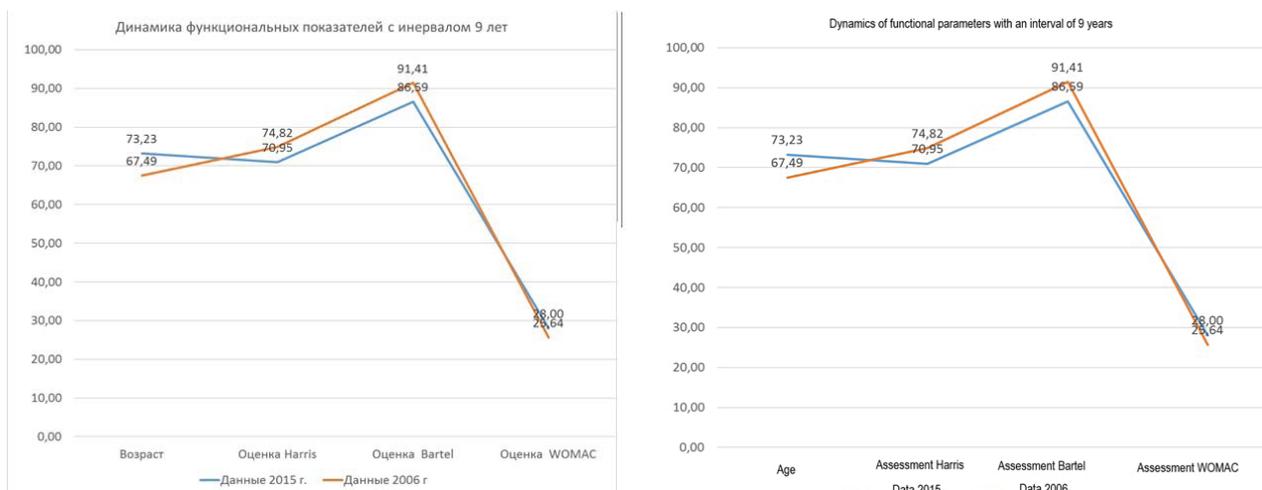


Рисунок 5. Динамика изменения оценочных критериев у пациентов с 2006 по 2015 годы.
Figure 5. Dynamics of changes in the evaluation criteria in patients from 2006 to 2015.

Анализ графика (рис. 5) позволяет считать, что все функциональные оценки имеют тенденцию к ухудшению, со временем, однако разница статистически не достоверна (табл. 3).

Наилучшие показатели выживаемости продемонстрировали однополюсные цементные (среднее(мес.)=113,1; min=102,2; max=123,9) и тотальные гибридные протезы (среднее(мес.)=115,1; min=93,1; max=137,5). Графики ло-

Таблица / Table 3

Результаты проверки гипотезы о равенстве оценок в 2006 и 2015 гг. в исследуемой группе пациентов
The results of testing the hypothesis on the equality of estimates in 2006 and 2015 in the studied group of patients

	Нулевая гипотеза <i>The null hypothesis</i>	Критерий <i>Criterion</i>	Значение <i>Value</i>	Решение <i>Decision</i>
1	Распределение Оценка Haggis является одинаковым для категорий группа <i>Distribution The Haggis score is the same for categories Group</i>	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок <i>The U-Mann-Whitney criterion for independent samples</i>	,413	Нулевая гипотеза принимается <i>The null hypothesis is accepted</i>
2	Распределение Оценка Bartel является одинаковым для категорий Группа <i>Distribution The Bartel score is the same for categories Group</i>	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок <i>The U-Mann-Whitney criterion for independent samples</i>	,065	Нулевая гипотеза принимается <i>The null hypothesis is accepted</i>
3	Распределение Оценка WOMAC является одинаковым для категорий Группа <i>Distribution The WOMAC score is the same for categories Group</i>	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок <i>The U-Mann-Whitney criterion for independent samples</i>	,413	Нулевая гипотеза принимается <i>The null hypothesis is accepted</i>

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05
The asymptotic significance is derived. The level of significance is ,05

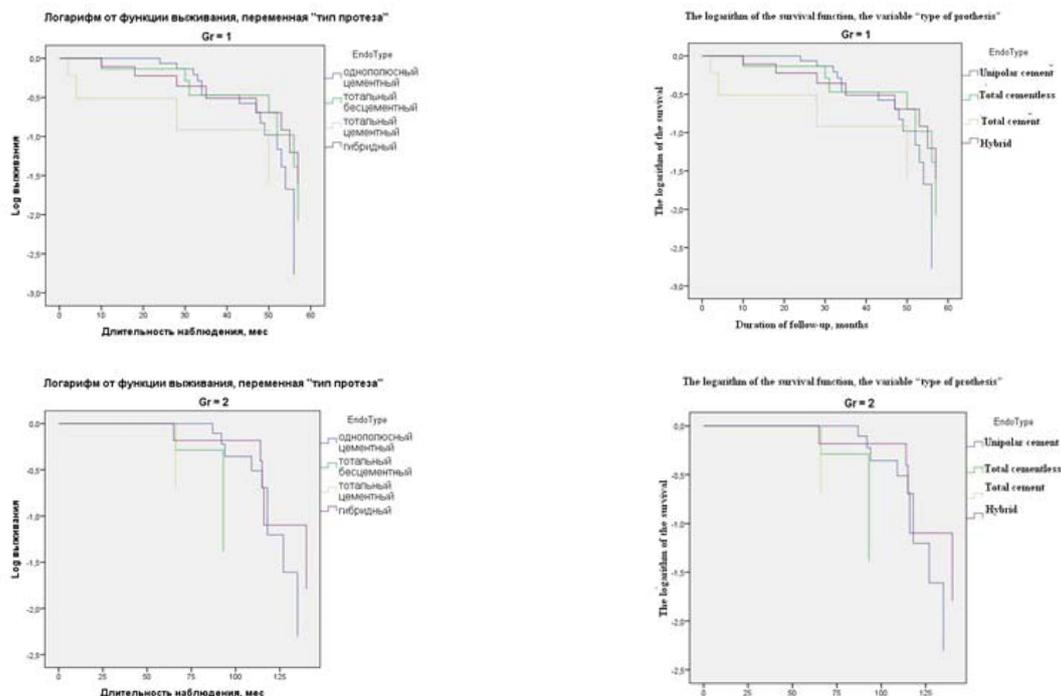


Рисунок 6. График логарифмов функции выживания в зависимости от типа протезирования, данные 2006 г (А) и 2015 г (Б).
Figure 6. Graph of the logarithms of the survival function, depending on type prosthetics, data 2006 (A) 2015 and (B).

гарифмов функции Каплана-Майера для переменной «тип протеза» приведены ниже (рис. 6).

Обсуждение

Совершенствование хирургической техники и производственных технологий позволяют повысить результативность эндопротезирования тазобедренного сустава [20]. Оценка эффективности и долгосрочной выживаемости результатов эндопротезирования основывается на статистическом анализе. Тем не менее, не существует убедительных клинических доказательств недостатков и преимуществ различных «стандартных» доступов друг относительно друга [21].

При эндопротезировании тазобедренного сустава используются несколько вариантов доступов. Частота их применения определяется предпочтениями хирургов, традициями клиник и т.п. Приверженности к тем или иным доступам меняются со временем. Например, широко использовавшийся в 70-80х гг. XX в. доступ Charnley с отсечением большого вертела [22] сегодня применяется казуистически. Заднебоковые и переднебоковые доступы, напротив, по-прежнему актуальны и совершенствуются.

Предложенный в 1977 г. доступ Кегги [7], отличается от иных латеральных и передних доступов более медиальным расположением его траектории в промежутке между портняжной мышцей и напрягателем широкой фасции бедра. Основное преимущество доступа заключается в сохранении анатомии абдукторов в сочетании с хорошей визуализации вертлужной впадины и проксимального отдела бедра при небольшой длине разреза. Кроме того, супинационное положение пациента позволяет быстро осуществить доступ к бедренным и подвздошным сосудам в случае возникновения интраоперационных осложнений. Хотя сокращение длины кожного разреза не является самоцелью, но менее выраженный болевой синдром и лучшие условия заживления ран при меньших разрезах обеспечивают восстановления функциональной самостоятельности пациентов в более короткие сроки.

Полученные результаты позволяют считать, что вариант хирургического доступа является значимым фактором в течение первых лет после операции. Нужно отметить, что при использовании доступа Кегги функциональные результаты статистически достоверно отличаются от таковых при переднебоковом и заднем доступах по шкале Harris и WOMAC (рис. 2-4). Способность к самообслуживанию у пациентов (оценка по шкале Barthel) в отдалённых сроках восстанавливалась независимо от варианта оперативного доступа. В дальнейшем оценивавшиеся показатели выравниваются (табл. 3).

Лучшие функциональные результаты у больных, оперированных из доступа Кегги, по-видимому, связаны с минимальным травмированием мышц и щадящим отношением к магистральным сосудам [23]. Сравнение результатов исследований, проведённых в 2006 и 2015 годах, позволяет заключить, что малоинвазивный доступ Кегги в лучшую сторону отличается от других используемых хирургических доступов, рассматриваемых в исследовании (заднего и латерального доступа Хардинга).

Оценки по шкале Harris для сравниваемых доступов лучше при доступе Кегги, а дисперсия результатов лечения не так выражена, как при переднебоковых и задних доступах. У пациентов, оперированных из доступа Кегги,

преобладает оценка «хорошо» по Harris. По способности к самообслуживанию, оценивавшейся по шкале Barthel, результаты также группируются вокруг наивысших оценок, как и показатели по шкале WOMAC.

Представляет интерес анализ изменений функциональных показателей в зависимости от варианта доступа и времени, прошедшего после эндопротезирования. В первом пятилетии между доступами имеются статистически значимые различия оценок по шкалам Харриса и WOMAC. К 15-му году после операции все показатели ухудшаются и статистически достоверно не отличаются (рис. 5).

Следует подчеркнуть, что все пациенты, независимо от того, из какого доступа они оперировались, сохраняют достаточно высокую способность к самообслуживанию. Этот вывод хорошо согласуется с результатами исследований, посвящённых сравнению задних и боковых доступов при эндопротезировании. Однако качество и количество информации, которую можно извлечь из публикаций, посвящённых сравнению доступов при эндопротезировании, недостаточны, чтобы делать обоснованные заключения об оптимальном выборе хирургического доступа [21].

Сравнение полученных данных о выживаемости протезов в зависимости от типа протезирования хорошо согласуется с приводимыми в международных регистрах. Так, в шведском регистре 2011 г. сообщается, что для эндопротезов цементной фиксации выживаемость с ревизией по любой причине за первую отчётную декаду составила 94,0 %, тогда как за последующую – 95,2 %; для бесцементных конструкций – 86,4 % и 94,8 % соответственно [2].

Сведения о выживании результатов эндопротезирования в зависимости от способа фиксации компонентов неоднозначны. В метаанализе публикаций, сравнивающих результаты применения цементной и бесцементной фиксации [24], показано, что нет существенных различий между цементной и бесцементной фиксацией в отношении выживаемости, оцениваемой по частоте ревизий, смертности и количеству осложнений. В Краткосрочные показатели по шкале боли при цементной фиксации лучше [25]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании [26] анализ 20-летней выживаемости эндопротезов цементной и бесцементной фиксации показал достоверное преимущество бесцементной фиксации. Сравнение экономической эффективности и выживаемости трёх типов фиксации эндопротезов: цементной, бесцементной и гибридной на основе данных британской национальной системы здравоохранения продемонстрировало преимущество эндопротезов гибридной фиксации [2, 27].

Ограниченности ретроспективных исследований в эндопротезировании известна. Ряд конструкций исчезают с рынка, претерпевают модернизацию, что затрудняет экстраполирование результатов в текущие клинические условия. Возникают сложности с оценкой результатов вследствие неполноты данных из-за потери контакта с пациентами, неточностей в медицинской документации и т.п. [27].

Аналогичные факторы оказали влияние и на настоящую работу. Именно этим обусловлен небольшой размер выборки и необходимость применения непараметрических статистических методов. Несомненно, что выбор того или иного варианта доступа хирургом, скорее всего, диктовался его предпочтениями и не был результатом оценки пациента по количественным критериям. С этой точки зрения проведённое исследование, демонстрирующее преимущество

малоинвазивного прямого латерального доступа Кегги по итогам балльной оценки отдалённых результатов эндопротезирования тазобедренного сустава, может оказать определённую помощь при планировании эндопротезирования тазобедренного сустава.

Выводы

1. Использование малоинвазивного прямого переднебокового доступа Кегги при эндопротезировании тазобедренного сустава обеспечивает в ближайшем отдалённом периоде лучшие функциональные результаты, чем стандартные переднебоковые и задние доступы.
2. Со временем в отдалённом периоде наблюдений показатели имеют тенденцию к ухудшению, однако ухудшение статистически недостоверно.
3. В отдалённом периоде разница в оценке результатов лечения уменьшается, хотя и сохраняется преимуще-

ство малоинвазивного доступа Кегги перед другими, взятыми в исследование

4. Комплексное использование оценочных шкал с последующей статистической обработкой данных при проведении исследований по изучению отдалённых результатов лечения позволяет аргументированно характеризовать выбранные варианты лечения и детализировать этапы оперативного лечения с их последующей оценкой.
5. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования по изучению отдалённых результатов эндопротезирования для обоснования предпочтений в выборе оперативного доступа и типа протезирования.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Дыдыкина И.С., Насо Батыгин Т.О., Загородний Г.Г., Скипенко Н.В. *Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава цементной фиксации. История и современность*. - Москва: ООО "Издательство "Литтерра", 2015.
2. Коваленко А.Н., Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Чёрный А.Ж. Обеспечивают ли новые и более дорогие имплантаты лучший результат эндопротезирования тазобедренного сустава? // *Травматология и ортопедия России*. - 2015. - №1. - С.5-20. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-30-36
3. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. // *Open Orthop. J.* - 2011. - Vol. 5. - P. 80-5. doi: 10.2174/1874325001105010080
4. Загородний В.А., Дирин Н.В. Актуальные вопросы практической медицины. // *Сборник науч. трудов к 60-летию КГБ № 13*. - Москва, 2000. - С. 377-387.
5. Волков Е.Е. Выживаемость эндопротезов тазобедренных суставов и возможность ее повышения комплексной консервативной реабилитацией пациентов. // *Вестник восстановительной медицины*. - 2013. - Т.8, №3. - С.44-51.
6. Скипенко Н.В., Загородний Т.О. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с керамика-керамической парой трения в отдалённом периоде наблюдения до 10 лет. // *Врач-аспирант*. - 2013. - №5. - С.410-418.
7. Keggi K.J., Huo M.H., Zatorski L.E. Anterior approach to total hip replacement: surgical technique and clinical results of our first one thousand cases using non-cemented prostheses. // *Yale J Biol Med*. - 1993. - V.66 (3). - P.243-256.
8. Бойчев К., Конфорти Б., Чоканов Б. *Оперативная ортопедия и травматология*. - София, 1962.
9. Мовшович И.А. *Оперативная ортопедия*. - Москва: Медицина, 1994.
10. Голубев В.Г., Кабанов Г.Ш., Голубев В.Н. Оценка отдалённых результатов эндопротезирования тазобедренного сустава, выполненных из разных хирургических доступов. // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. - 2008. - №2. - С.48-52.
11. Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. // *J Bone Jt. Surg.* - 1969. - Vol. 51A. - P. 737-755.
12. Wade D.T., Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? // *Int. Disabil. Stud.* - 1988. - Vol. 10, no. 2. - P.64-67.

REFERENCES

1. Batygin TO, Zagorodnij GG, Skipenko NV. *Total'noe jendoprotezirovanie tazobedrennogo sustava cementnoj fiksacii. Istorija i sovremennost'*. Moscow: OOO "Izdatel'stvo "Litterra", 2015. (in Russ.)
2. Kovalenko AN, Shubnyakov II, Tikhilov RM, Cherny AZ. Do new and more expensive implants provide better outcomes in total hip arthroplasty? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015;(1):5-20. (In Russ.) DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-30-36
3. Singh JA. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop. J.* 2011;5:80-5. doi: 10.2174/1874325001105010080
4. Zagorodnij VA, Dirin NV. Aktual'nye voprosy prakticheskoy mediciny. // *Sbornik nauch. trudov k 60-letiju KGB № 13*. Moscow, 2000.
5. Volkov EE. Vyzhivaemost' jendoprotezov tazobedrennyh sustavov i vozmozhnost' ee povyshenija kompleksnoj konservativnoj reabilitaciej pacientov. // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2013;8(3):44-51. (in Russ.)
6. Skipenko NV, Zagorodnij TO. Total hip replacement with ceramics-ceramic friction pair during the period of observation from 5 to 10 years. *Vrach-aspirant*. 2013;(5):410-418. (in Russ.)
7. Keggi KJ, Huo MH, Zatorski LE. Anterior approach to total hip replacement: surgical technique and clinical results of our first one thousand cases using non-cemented prostheses. *Yale J Biol Med*. 1993;66(3):243-256.
8. Bojchev K, Konforti B, Chokanov B. *Operativnaja ortopedija i travmatologija*. Sofija; 1962. (in Russ.)
9. Movshovich IA. *Operativnaja ortopedija*. Moscow: Medicina; 1994. (in Russ.)
10. Golubev VG, Kabanov GSh, Golubev VN. Long Term Results of Total Hip Replacement from Different Surgical Approaches. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2008;(2):48-52. (in Russ.)
11. Harris WH Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *J Bone Jt. Surg.* 1969;51A:737-755.
12. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int. Disabil. Stud.* 1988;10(2):64-67.
13. BAGkGE EV. Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index. *Dimdi*. 2002;(November).

13. BAGkGE e.V. Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index. // *Dimdi*. – 2002. – No. November.
14. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: The Barthel index. // *Md. State Med. J.* – 1965. – Vol. 14. – P.61–65.
15. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15, no. 12. – P.1833–1840.
16. Bellamy N., Wilson C., Hendrikz J., Whitehouse S.L., Patel B., et al. Osteoarthritis Index delivered by mobile phone (m-WOMAC) is valid, reliable, and responsive. // *J. Clin. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 64, no. 2. – P. 182–190. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.013
17. McConnell S., Kolopack P., Davis M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 45, no. 5. – P. 453–461.
18. Pascarel X., Dumont D., Nehme B., Dudreuilh J.P., Honton J.L. [Total hip arthroplasty using the Hardinge approach. Clinical results in 63 cases]. // *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* – 1989. – Vol. 75, no. 2. – P. 98–103.
19. Myers G.J.C., Morgan D., O'Dwyer K. Exeter-Ogee total hip replacement using the Hardinge approach; the ten to twelve year results. // *HIP Int.* – 2008. – Vol. 18, no. 1. – P. 35–39.
20. Affatato S. *Perspectives in Total Hip Arthroplasty*. 2014.
21. Jolles B.M., Bogoch E.R. Posterior versus lateral surgical approach for total hip arthroplasty in adults with osteoarthritis. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 3, no. 3. – P. CD003828.
22. Charnley J. The long-term results of low-friction a primary arthroplasty intervention. // *J. Bone Jt. Surg. [Br]*. – 1972. – Vol. 54-B. – P. 61–76.
23. Kennon R., Keggi J., Zatorski L.E., Keggi K.J., Surgery J. *Anterior Approach for Total Hip Arthroplasty: Beyond the Minimally Invasive Technique*. – 2006.
24. Abdulkarim A., Ellanti P., Motterlini N., Fahey T., O'Byrne J.M. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // *Orthop. Rev. (Pavia)*. – 2013. – Vol. 34, no. 5. – e8. doi: 10.4081/or.2013.e8
25. Corten K., Bourne R., Charron K., Au K., Rorabeck C. Comparison of total hip arthroplasty performed with and without cement : a randomized trial. // *J. Bone Jt. Surg.* – 2011. – Vol. 84-A, no. 93. – P. 1335–8. doi: 10.2106/JBJS.J.00448
26. Pennington M.W., Grieve R., Van Der Meulen J.H. Lifetime cost effectiveness of different brands of prosthesis used for total hip arthroplasty: A study using the NJR dataset. // *Bone Jt. J.* – 2015. – Vol. 97-B, no. 6. – P. 762–770. doi: 10.1302/0301-620X.97B6.34806
14. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md. State Med. J.* 1965;14:61–65.
15. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 1988;15(12):1833–1840.
16. Bellamy N, Wilson C, Hendrikz J, Whitehouse SL, Patel B, et al. Osteoarthritis Index delivered by mobile phone (m-WOMAC) is valid, reliable, and responsive. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(2):182–190. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.013
17. McConnell S, Kolopack P, Davis M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):453–461.
18. Pascarel X, Dumont D, Nehme B, Dudreuilh JP, Honton JL. [Total hip arthroplasty using the Hardinge approach. Clinical results in 63 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1989;75(2):98–103.
19. Myers GJC, Morgan D, O'Dwyer K. Exeter-Ogee total hip replacement using the Hardinge approach; the ten to twelve year results. *HIP Int.* 2008;18(1):35–39.
20. Affatato S. *Perspectives in Total Hip Arthroplasty*. 2014.
21. Jolles BM, Bogoch ER. Posterior versus lateral surgical approach for total hip arthroplasty in adults with osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;3(3):CD003828.
22. Charnley J. The long-term results of low-friction a primary arthroplasty intervention. *J. Bone Jt. Surg. [Br]*. 1972;54-B:61–76.
23. Kennon R, Keggi J, Zatorski LE, Keggi KJ, Surgery J. *Anterior Approach for Total Hip Arthroplasty: Beyond the Minimally Invasive Technique*. 2006.
24. Abdulkarim A, Ellanti P, Motterlini N, Fahey T, O'Byrne JM. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // *Orthop. Rev. (Pavia)*. – 2013. – Vol. 34, no. 5. – e8. doi: 10.4081/or.2013.e8
25. Corten K, Bourne R, Charron K, Au K, Rorabeck C. Comparison of total hip arthroplasty performed with and without cement : a randomized trial. // *J. Bone Jt. Surg.* – 2011. – Vol. 84-A, no. 93. – P. 1335–8. doi: 10.2106/JBJS.J.00448
26. Pennington MW, Grieve R, Van Der Meulen JH. Lifetime cost effectiveness of different brands of prosthesis used for total hip arthroplasty: A study using the NJR dataset. *Bone Jt. J.* 2015;97-B(6):762–770. doi: 10.1302/0301-620X.97B6.34806

Информация об авторах

Георгий Шотавич Голубев – д.м.н., профессор, заведующий ортопедическим отделением, Городская больница №1 им. Н.А. Семашко; заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru.

Владимир Николаевич Кабанов – врач, Городская больница №1 им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: vnkabanov007@rambler.ru

Information about the authors

Georgy Sh. Golubev – PhD, Professor, N.A. Semashko City hospital No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru.

Vladimir N. Kabanov – N.A. Semashko City hospital No. 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vnkabanov007@rambler.ru

Получено / Received: 22.12.2017

Принято к печати / Accepted: 09.01.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.126.422-005.4-089

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-35-42

Результаты хирургической реваскуляризации передней межжелудочковой ветви с использованием левой внутренней грудной артерии у пациентов высокого риска и мультифокальным поражением коронарных артерий

М.В. Гуснай^{1,2}, А.В. Поддубный¹, А.А. Дюзиков^{1,2}¹Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия²Ростовский государственный медицинский университет Россия, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить возможность применения маммарокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения у пациентов высокого риска и мультифокальным поражением коронарных артерий, провести анализ ближайшего и отдаленного послеоперационных периодов, изучить клинические особенности в группах пациентов. **Материалы и методы:** в исследование включены 60 пациентов с высоким риском оперативного вмешательства и сложным дооперационным анамнезом. В I группе, несмотря на мультифокальное поражение коронарных артерий, было выполнено маммарокоронарное шунтирование на работающем сердце. Во II группе всем пациентам выполнялась аорто-коронарное шунтирование + маммарокоронарное шунтирование с искусственным кровообращением по стандартной схеме с использованием холодовой кардиopleгии. В дальнейшем оценивали результаты через 30 дней, 1 год, 5 лет после вмешательства. **Результаты:** ближайшие послеоперационные результаты и показатели в течение года имели положительную динамику – уменьшился класс стенокардии, изменились гемодинамические параметры. Отказ от искусственного кровообращения у пациентов со сложным анамнезом позволил практически исключить осложнения со стороны выделительной и нервной систем, которые наблюдались во II группе. В дальнейшем наблюдалось увеличение класса стенокардии в I группе. **Выводы:** маммарокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения может быть успешно применено у пациентов высокого риска и мультифокальным поражением коронарного русла. Ближайшие результаты имеют положительную тенденцию и позволяют минимизировать послеоперационный риск со стороны смежных органов и систем. Анатомическое и функциональное состояние маммарокоронарного шунтирования удовлетворительное, как в ближайшем, так и отсроченном периодах. Отдаленные наблюдения свидетельствуют об увеличении класса стенокардии и осложнений ишемической болезни сердца в этой группе больных. Выход в этой ситуации видится в сочетанной работе хирургической и эндоваскулярной команд.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, пациент высокого риска, ишемическая болезнь сердца, маммарокоронарное шунтирование

Для цитирования: Гуснай М.В., Поддубный А.В., Дюзиков А.А. Результаты хирургической реваскуляризации передней межжелудочковой ветви с использованием левой внутренней грудной артерии у пациентов высокого риска и мультифокальным поражением коронарных артерий. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):35-42. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-35-42

Контакты: Гуснай Михаил Викторович, mgusnai@rambler.ru.

Results of surgical revascularization of the anterior interventricular branch using the left internal thoracic artery in high-risk patients and multifocal coronary artery disease

M.V. Gusnay^{1,2}, A.V. Poddubny¹, A.A. Duzhikov^{1,2}¹Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess the possibility of using mammary coronary bypass without bypass in high-risk patients and multifocal coronary artery disease, to analyze the immediate and long-term postoperative periods, to study clinical features in patient groups. **Materials and methods:** The study included 60 patients. All patients had a high risk of surgical intervention and a complicated pre-operative history. In the first group, despite the multifocal lesion of the coronary arteries, for various reasons, we performed mammary coronary bypass on a working heart. In the second group, all patients underwent aorto-coronary bypass + mammary coronary bypass with bypass in a standard scheme using cold cardioplegia. Later, the results were evaluated after 30 days, 1 year, 5 years after the intervention. **Results:** It was showed that the immediate postoperative results and indices during

the year had a positive dynamics - the class of angina pectoris decreased, the hemodynamic parameters changed. In addition, the rejection of bypass in patients with a complicated anamnesis made it possible to exclude complications from the excretory and nervous systems that we observed in the second group. In the future, we observed an increase in the class of angina in the first group. The recurrence of angina pectoris is associated, in our opinion, with the progression of coronary atherosclerosis, an increase in existing stenoses and the appearance of new stenoses. **Conclusions:** mammary coronary bypass without bypass can be successfully used in high-risk patients and multifocal lesion of the coronary bed. This can be regarded as an outcome with extremely dangerous use of bypass for complete myocardial revascularization. The immediate results are positive and minimize postoperative risk from adjacent organs and systems. Anatomical and functional state of mammary coronary bypass is satisfactory, both in the near and the delayed period. Long-term observations indicate an increase in the class of angina and complications of IHD in this group of patients. The way out in this situation we see in the combined work of the surgical and endovascular team.

Keywords: coronary bypass, high-risk patient, coronary heart disease, mammary-coronary bypass surgery

For citing: Gusnay M.V., Poddubny A.V., Dyuzhikov A.A. Results of surgical revascularization of the anterior interventricular branch using the left internal thoracic artery in high-risk patients and multifocal coronary artery disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):35-42. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-35-42

Corresponding author: Mikhail V. Gusnay, mgusnai@rambler.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, и их осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности среди взрослых лиц в развитых странах мира, в том числе и в России [1].

По прогнозу ВОЗ, к 2030 г. смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) может увеличиться от 9 до 30 %. На сегодняшний день растёт тенденция к заболеваемости у лиц более молодого населения. [2,3].

Одним из ключевых факторов борьбы с ИБС и ее осложнениями является реваскуляризация миокарда, причем хирургическая реваскуляризация занимает одно из самых высоких мест, являясь эффективнейшим методом лечения ИБС. Особенно это актуально у пациентов высокого риска, имеющих грозные сопутствующие состояния, рефрактерную к медикаментозной терапии стенокардию напряжения, мультифокальное поражение, низкую сократительную активность миокарда. [4]

В 1964 г. В.И. Колесовым была выполнена операция реваскуляризации миокарда путем маммарокоронарного шунтирования (МКШ). Принятая сейчас во всем мире техника аорто-коронарного шунтирования (АКШ), обеспечивающая восстановление адекватного коронарного кровотока, была предложена R. Favaloro в 1968 г. [5]. Несмотря на бурное развитие коронарной хирургии в последующем, в настоящее время операция МКШ считается «золотым стандартом» в этой области [3].

Особую важность использование левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) в реваскуляризации миокарда приобретает у пациентов высокого риска. У таких больных наблюдаются сахарный диабет, гипертоническая болезнь, различного рода аритмии, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, низкая сократительная способность миокарда, выраженный кальциноз восходящего отдела аорты, высокий класс стенокардии и необходимость пользоваться нитратами более 20 раз в сутки. [6].

У данной группы пациентов подключение аппарата искусственного кровообращения (ИК) для проведения полной реваскуляризации миокарда представляет собой большой риск как в интра-, так и послеоперационном периоде [7,8]. Происходит поиск оптимизации риска и проведения порой спасительной процедуры для большинства таких больных. Таким методом, по мнению многих авторов, является операция МКШ без ИК. Ведь известно, что отказ от ИК зачастую благоприятно сказывается на состоянии и прогнозе в послеоперационном периоде. [9,10].

Цель исследования: на основе наблюдений оценить возможность применения МКШ без ИК у пациентов высокого риска и мультифокальным поражением коронарных артерий провести анализ ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов, изучить клинические особенности в группах пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования в период с 2009 по 2016 гг. Все пациенты имели высокий риск оперативного вмешательства и сложный дооперационный анамнез, например, низкую фракцию выброса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), высокий класс стенокардии, сопутствующие состояния в виде перенесенного ОНМК, ХОБЛ, мультифокального атеросклероза, атерокальциноза восходящего отдела аорты, сахарного диабета. Пациенты были разделены на две группы. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу. (см. табл. 1).

В первой группе, несмотря на мультифокальное поражение коронарных артерий, в силу разных причин был выполнен МКШ на работающем сердце. Во второй группе всем пациентам выполнялась АКШ + МКШ с ИК по стандартной схеме с использованием холодной кардиopleгии. Все операции проводились в условиях стернотомии. Для операций без ИК использовали стабилизатор

Таблица/ Table 1.

Клинические данные пациентов
Clinical data of patients

Показатель <i>Index</i>	Первая группа (МКШ без ИК) (n=30) <i>The first group (CABC without IR)</i> (n=30)	Вторая группа (АКШ) (n=30) <i>The second group (CABG)</i> (n=30)	P
Возраст (лет) <i>Age (years)</i>	68,5 ± 7,2	67,5 ± 6,5	p>0.05
Пол (% женщин) <i>Sex (% of women)</i>	16,7 % (n=5)	23,3 % (n=7)	p>0.05
Вес (кг) <i>Weight, kg</i>	82,9±8,07	83,8±8,8	p>0.05
Рост (см) <i>Height (cm)</i>	169,3±8,21	171±9,5	p>0.05
ФВ ЛЖ <i>Left ventricular ejection fraction</i>	43,4±4,4	44±6,2	p>0.05
ИМ в анамнезе <i>MI in history</i>	28 (93,3 %)	27(90 %)	p>0.05
Артериальная гипертензия III ст <i>Arterial hypertension III st</i>	30 (100 %)	29 (96,7 %)	p>0.05
Стенокардия напряжения III и IV ФК <i>Stenocardia of tension III and IV FC</i>	30 (100 %)	30 (100 %)	p>0.05
Нарушения ритма сердца и проводимости <i>Heart rhythm and conduction disorders</i>	25 (80 %)	23 (76,6 %)	P<0.05
ХСН 2А и более <i>CHF 2A and more</i>	30 (100 %)	30 (100 %)	p>0.05
ФК по NYHA III-IV <i>FC NYHA III-IV</i>	30 (100 %)	29 (96,7 %)	p>0.05
ОНМК в анамнезе <i>Insult in history of disease</i>	15 (30 %)	13 (43,3 %)	p>0.05
Мультифокальный атеросклероз <i>Multifocal atherosclerosis</i>	18 (60 %)	19 (63,3 %)	p>0.05
Сахарный диабет <i>Diabetes</i>	12 (40 %)	10 (33,3 %)	p>0.05
Курение <i>Smoking</i>	25 (83,3 %)	23 (76,7 %)	p>0.05
Кальциноз восходящего отдела аорты <i>Calcification of the ascending aorta</i>	25 (83,3 %)	24 (80 %)	p>0.05
ХОБЛ <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	14 (46,6 %)	17 (56,7 %)	p>0.05

Примечания: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Notes: Notes: LVEFF — left ventricular ejection fraction, MI — myocardial infarction, ONMC — acute disturbance of cerebral circulation, COPD — chronic obstructive pulmonary disease.

«Ostorus», выполняли ишемическое прекондиционирование.

По данным коронарокардиографии (ККГ) в первой группе наблюдалось поражение ПМЖВ у 30 (100 %) пациентов. У 21(70 %) также имело место поражение ОВ, у 22(73,3 %) – ПКА. Во второй группе также наблюдали стенозы или

окклюзию ПМЖВ у всех пациентов – 30(100 %). Также у 22 больных (73,3 %) видели нарушение проходимости в бассейне и 24 (80 %) – ПКА. Также проводилось дооперационное инструментальное обследование, включая ЭхоКГ, чреспищеводное ЭхоКГ, ФВД, некоторым пациентам – СКТ головного мозга и скинтиграфия миокарда (табл. 2).

Таблица/ Table 2

Данные оперативных вмешательств
Operational data

Показатели <i>Index</i>	Первая группа (МКШ) (n=30) <i>The first group (CABC without IR)</i> (n=30)	Вторая группа (АКШ) (n=30) <i>The second group (CABG)</i> (n=30)
Время ишемии миокарда/Длительность ИК, мин (M±SD) <i>Time of myocardial ischemia / Duration of IR,</i> (M±SD)	22 ±10,6	115±20,5
Время зажима на аорте, мин (M±SD) <i>Clamping time on the aorta, min</i> (M±SD)	-	77 ± 25,5
Трансплантаты <i>Transplants</i>		
ЛВГА <i>Left internal thoracic artery</i>	30 (100 %)	25(83,3 %)
Аутовена <i>Autoveins</i>	-	30 (100 %)

В дальнейшем оценивались показатели госпитальной, ближайшей и отдаленной летальностей, а также динамика таких клинических параметров, как ФК стенокардии, толерантность к физическим нагрузкам, сократимость миокарда, ФВ ЛЖ. Динамику качества жизни определяли по анкетам SF-36, при этом оценивали психоэмоциональное и физическое состояние больных в различные сроки после операции. В отдаленном периоде проводили коронарошунтографию (КШГ). Также оценивали разные коронарные события – ИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Результаты

Оценка результатов проводилась в двух группах в ближайшем послеоперационном периоде, через 1 год и через 5 лет после вмешательств. В период до 30 дней (см. табл. 3 зафиксированы два летальных исхода.

Летальный исход наступил от прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности. Также было отмечено достоверное различие в осложнениях со стороны п/о ран: 3,3 % против 13,3 % соответственно. Также отмечено увеличение осложнений во второй группе со стороны выделительной системы и дыхательной системы. Полиорганная недостаточность встречалась у 10 % из второй группы, в то время как среди пациентов первой группы таких осложнений отмечено не было. Все это свидетельствует о негативном эффекте ИК, длительным пережатием аорты, что в совокупности с исходным крайне тяжелым состоянием пациентов привело к таким осложнениям. В дополнении, можно отметить, что ИМ или другие ишемические знаки в ближайшем послеоперационном периоде не было обнаружено ни в одной группе.

Через 1 год после операции (табл. 4) летальность в обеих группах достигла 10 %.

Два пациента из первой группы погибли из-за развив-

шегося ОНМК и у пациента на секционном исследовании выявлена ТЭЛА. Во второй группе 2 пациента умерли из-за прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности (ССН), 1 пациент — из-за развившегося опухолевого процесса. Также было установлено, что, несмотря на неполную реваскуляризацию в первой группе, существенного различия в классах стенокардии мы не увидели. Для определения функциональных возможностей миокарда проводилась нагрузочная проба в виде ЧПЭС сердца. Остальные показатели, в том числе и эхокардиографические, не имели достоверного различия.

В отдаленном периоде наблюдений (табл. 5) отмечена летальность 20 % обеих группах. Причем, увеличилось количество смертей в группе МКШ без ИК от ССН.

В первой группе увеличился класс стенокардии напряжения у пациентов. У 16,6 % пациентов в первой группе диагностирован острый ИМ, такому же количеству потребовалось ЧКВ. Все это отражает увеличение класса стенокардии, прогрессирования СН в первой группе. При коронарошунтографии (КШГ), выполненной у пациентов, обнаружена проходимость МКШ в 93,3 % в первой группе и в 90 % во второй группе. В первой группе у 90 % больных были обнаружены прогрессирование коронарного атеросклероза и большие по диаметру стенозы, по сравнению с предыдущими ККГ. Во второй группе проходимость АКШ составила 63,3 %.

Обсуждение

В современности важным и определяющим фактором лечения ИБС является выбор кондукта [11]. Безусловно, «золотым стандартом» в коронарной хирургии остается ЛВГА. Однако в случае хирургической реваскуляризации пациентов высокого риска, на интра- и послеоперационный прогноз влияют много других факторов. В частности, нельзя не учитывать негативный эффект ИК на

Таблица/ Table 3.

Ближайшие результаты (после операции)
Nearest results (after surgery)

Показатель Index	Первая группа (МКШ без ИК) (n=30) The first group (CABG without IR) (n = 30)	Вторая группа (АКШ с ИК) (n=30) The second group (CABG with IR) (n = 30)	P
Летальность Mortality	1 (3,33 %)	1 (3,33 %)	p>0,05
ИМ MI	0	0	p>0.05
ОНМК Insult	0	0	p>0.05
Нарушения ритма Rhythm disturbances	3 (10 %)	3 (10 %)	p>0.05
Нарушение процессов заживления п/о ран Violation of the processes of healing wounds	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	P=0.002

Таблица/ Table 4.

Результаты через 1 год после операции
Results 1 year after surgery

Показатель Index	Первая группа (МКШ без ИК) (n=30) The first group (CABG without IR) (n = 30)	Вторая группа (АКШ с ИК) (n=30) The second group (CABG with IR) (n = 30)	P
Летальность Mortality	3 (10 %)	3 (10 %)	p>0,05
ФВ ЛЖ left ventricular ejection fraction	44,4±3,3	44,8±3,9	p>0.05
ИМ Myocardial infarction	0	0	p>0.05
Стенокардия напряжения I ФК Stenocardia of tension I FC	7 (23,3 %)	10 (33,3 %)	p>0.05
Стенокардия напряжения II ФК Stenocardia of tension II FC	23(76,7 %)	20 (66,7 %)	p>0.05
ОНМК Insult	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	p>0.05
Нарушения ритма Rhythm disturbances	3 (10 %)	3 (10 %)	p>0.05

функцию печени, почек, легких, центральной нервной системы. [12,13].

С учетом высокого риска и сопутствующих состояний, некоторым была проведена априори неполная реваскуляризация миокарда. Результаты, которые были получены при выполнении МКШ без ИК при мультифокальном поражении коронарных артерий показали, что

ближайшие послеоперационные результаты и показатели в течение года имели положительную динамику: уменьшился класс стенокардии, изменились гемодинамические параметры. Кроме того, отказ от ИК у пациентов со сложным анамнезом, позволил практически исключить осложнения со стороны выделительной и нервной систем, которые мы наблюдали во второй группе.

Таблица/ Table 5

Отдалённые результаты лечения больных, включённых в исследование (5 лет)
 Long-term results of treatment of patients included in the study (5 years)

Показатели Index	Первая группа (МКШ без ИК) (n=30) The first group (CABG without IR) (n = 30)	Вторая группа (АКШ с ИК) (n=30) The second group (CABG with IR) (n = 30)	P
Срок наблюдения, лет Observation period, years	5	5	
Отдалённая летальность Distant lethality	6 (20 %)	6 (20 %)	
Причины смерти: Causes of death:			
ОСЖ Insufficiency of blood circulation	2 (6,67 %)	2 (6,67 %)	p=0,02
ОНМК Insult	3 (10 %)	2 (6,6 %)	p>0.05
Онкологические заболевания Oncological diseases	0	2 (6,6 %)	p>0.05
ТЭЛА Pulmonary embolism	1 (3,3 %)	1(3,33 %)	
Отсутствие стенокардии или стенокардия I ФК Absence of angina pectoris or angina pectoris I FC	3 (10 %)	9 (30 %)	p=0,04
Стенокардия II ФК и выше Angina pectoris II FC and above	27 (90 %)	21(70 %)	p=0,04
ИМ myocardial infarction	5 (16,6 %)	3 (10 %)	p=0,019
ЧКВ Angioplasty of coronary arteries	5 (16,6 %)	2(6,67 %)	p=0,019

В дальнейшем наблюдали увеличение класса стенокардии в первой группе. Рецидив стенокардии может быть связан с прогрессированием коронарного атеросклероза, увеличением действующих стенозов и появлением новых. Также факторами, оказывающими отрицательный эффект на отдаленные исходы после операции являются атерогенная дислипидемия [4,14].

Вследствие собирательного понятия этих факторов пациентам высокого риска, которым была успешно проведена хирургическая реваскуляризация, приходилось вновь обращаться за медицинской помощью. Будущее, по нашему мнению, здесь лежит за сочетанной помощью – хирургической и эндоваскулярной (в тех случаях, когда возможно применение стентирования после МКШ).

Также серьезной проблемой остается стенозирование шунтов в отдаленные сроки после операций коронарного шунтирования. Согласно мировой статистике, продолжительность функционирования аутоартериальных трансплантатов превышает 15 лет после операции, в то время как средняя продолжительность функционирова-

ния аутовенозного шунта составляет в среднем 5-6 лет [3,15].

Выводы

МКШ без ИК может быть успешно применено у пациентов высокого риска и мультифокальным поражением коронарного русла. Это может расцениваться как выход при крайне опасном использовании ИК для полной реваскуляризации миокарда. Ближайшие результаты после МКШ без ИК имеют положительную тенденцию и в отличие от хирургической реваскуляризации с ИК позволяют минимизировать послеоперационный риск со стороны смежных органов и систем. Анатомическое и функциональное состояние МКШ удовлетворительное, как в ближайшем, так и отсроченном периоде. Отдаленные же наблюдения свидетельствуют об увеличении класса стенокардии и осложнений ИБС в этой группе больных. Выход в этой ситуации мы видим в сочетанной работе хирургической и эндоваскулярной команды

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России // *Кардиоваск. тер. и профилакт.* - 2004. - № 3. - С. 11—14.
2. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2011. - № 10. - Т. 6. Приложение 2. - С. 39-42.
3. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., Critchley J.A., Labarthe D.R., et al. Explanation of decrease in US deaths from coronary heart disease, 1980-2000. // *N Engl J Med.* - 2007. - V.356. - P.2388- 2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935
4. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Рекомендации по реваскуляризации миокарда. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* - 2011. - Приложение к № 3. - С.4-60
5. Магомедов А.А. Исторические вехи развития и современные аспекты контроля эффективности аортокоронарного шунтирования. // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* - 2011. - № 6.Т. 6. - С. 11-18.
6. Barner H.B. Conduits for coronary bypass: arteries other than the internal thoracic artery's. // *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2013. - V. 46(3). - P.165-177. doi: 10.5090/kjtcs.2013.46.3.165
7. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. *Актуальные проблемы коронарной хирургии.* - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
8. Stamou S.C., Corso P.J. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high-risk patients: a route to the future. // *Ann. Thorac. Surg.* - 2001. - Vol. 71. - P.1056-1061.
9. Sergeant P., Wouters P., Meyns B., Bert C., Van Hemelrijck J., et al. OPCAB versus early mortality and morbidity: an issue between clinical relevance and statistical significance // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 25. - P. 779-785. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.02.013
10. Pillai J.B., Suri R.M. Coronary Artery Surgery and Extracorporeal Circulation: The Search for a New Standard // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* - 2008. - Vol. 22, № 4. -P. 594-610.
11. Kappetein A.P., Dawkins K.D., Mohr F.W., Morice M.C., Mack M.J., et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2006. - V.29. - P.486-91. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.01.047
12. Бокерия Л.А., Бершвили И.И., Сигаев И.Ю. *Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда.* - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001.
13. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Лепилин М.Г. Многососудистое коронарное шунтирование на работающем сердце у больных с ишемической дисфункцией миокарда левого желудочка // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* - 2007. - № 5. - С. 24-27.
14. Аптекарь В.Д., Тепляков А.Т., Желтоногова Н.М. Влияние липидных факторов риска ишемической болезни сердца на прогрессирование коронарной недостаточности у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования, в ранние и отдаленные (до 10 лет) сроки после вмешательства // *Клиническая физиология кровообращения.* - 2007. - № 4. - С. 55-63.
15. Karthik S., Grayson A.D., McCarron E.E., Pullan D.M., Desmond M.J. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. // *Ann Thorac Surg.* - 2004. - V.78(2). - P.527—534. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.088

REFERENCES

1. Oganov RG, Maslennikova GYa. Development of preventive cardiology in Russia. *Kardiovas. ter. and prevention.* 2004;(3):11-14. (in Russ.)
2. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2011;6(10):39-42. (in Russ.)
3. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, et al. Explanation of decrease in US deaths from coronary heart disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388- 2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935
4. Recommendations for revascularization of the myocardium. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2011;(3):4-60. (in Russ.)
5. Magomedov AA. Historical milestones of development and modern aspects of the control of the efficiency of coronary artery bypass grafting. *Bulletin of the NTSSSH im. A.N. Bakulev RAMS.* 2011;6(6):11-18. (in Russ.)
6. Barner HB. Conduits for coronary bypass: arteries other than the internal thoracic artery's. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46(3):165-177. doi: 10.5090/kjtcs.2013.46.3.165
7. Akchurin PC, Shiryaev AA. *Topical problems of coronary surgery.* Moscow; 2004. (in Russ.)
8. Stamou SC, Corso PJ. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high-risk patients: a route to the future. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;71:1056-1061.
9. Sergeant P, Wouters P, Meyns B, Bert C, Van Hemelrijck J, et al. OPCAB versus early mortality and morbidity: an issue between clinical relevance and statistical significance. *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;25:779-785. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.02.013
10. Pillai JB, Suri RM. Coronary Artery Surgery and Extracorporeal Circulation: The Search for a New Standard. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2008;22(4):594-610.
11. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:486-91. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.01.047
12. Bokeria LA, Berishvili II, Sigayev IYu. *Minimally invasive myocardial revascularization.* Moscow; 2001. (in Russ.)
13. Akchurin RS, Shiryaev AA, Lepilin MG. Multivessel coronary artery bypass grafting in the working heart in patients with ischemic left ventricular myocardial dysfunction. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2007;(5):24-27. (in Russ.)
14. Apothecary VD, Teplyakov AT, Zheltonogova NM. Influence of lipid risk factors of coronary heart disease on the progression of coronary insufficiency in patients undergoing coronary artery bypass surgery in early and distant (up to 10 years) periods after intervention. *Clinical physiology of blood circulation.* 2007;(4):55-63. (in Russ.)
15. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):527—534. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.088

Информация об авторах

Гуснай Михаил Викторович, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 кардиохирургического центра, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия; врач-аспирант по сердечно-сосудистой хирургии кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, ассистент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: mgusnai@rambler.ru.

Поддубный Андрей Викторович, к.м.н, заведующий кардиохирургического отделения №2, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Дюжиков Александр Акимович, директор кардиохирургического центра Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия; д.м.н, проф. кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5053-6888.

Information about the authors

Mikhail V. Gusnay, doctor cardiovascular surgeon of cardiosurgical department No. 2 cardio-surgical center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; post-graduate student in cardiovascular surgery of the Department of Surgical Diseases, assistant of the Department of Surgical Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mgusnai@rambler.ru

Andrey V. Poddubny, PhD, Head of the Cardiosurgical Department No. 2, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander A. Dyuzhikov, MD, prof, Director of Cardio-Surgical Center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; Department of Surgical Diseases Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5053-6888

Получено / Received: 11.04.2018

Принято к печати / Accepted: 17.05.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.13-005.4:617.58]-089.843:615.273.53

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-43-50

Особенности подбора антикоагулянтной терапии у больных с критической ишемией нижних конечностей после реконструктивных операций

И.И. Кательницкий, Иг.И. Кательницкий, Е.С. Ливадняя

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: улучшить результаты лечения больных облитерирующим атеросклерозом с критической ишемией нижних конечностей путем индивидуального подбора антикоагулянтной терапии для профилактики возникновения тромбозов после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. **Материалы и методы:** 82 пациента разделены на две группы: I группа (48 пациентов) – реконструктивные операции на артериях нижних конечностей и антикоагулянтная терапия под контролем коагулограммы. II группа (34 пациента) – реконструктивные операции с подбором антикоагулянтной терапии с помощью показателей гемостазиограммы и теста Тромбодинамики Т-2. **Результаты:** из 48 пациентов I исследуемой группы хороший эффект у 36 больных (75,00 %), у 9 (18,75 %) – удовлетворительный, а в 3-х наблюдениях (6,25 %) – неудовлетворительный. Во II группе хорошие результаты у 33-х (97,06 %) больных, а у 1-го (2,94 %) пациента удовлетворительный результат. Неудовлетворительных результатов не было. Проанализировано количество повторных операций в течение 1 года, выполненных в I группе, которых статистически достоверно было в 2 раза больше, чем во II. Все повторные операции связаны с развившимися тромботическими осложнениями. При сочетании большинства показателей гемостазиограммы и теста «Тромбодинамика Т-2» проводилась коррекция дозы гепаринотерапии, увеличивая на 2500 ЕД, т.е. пациент получал по 7500ЕД 4 р/сут. Если при проведении «Тромбодинамики Т-2» и коагулограммы на 6 сутки после оперативного лечения определялась гиперкоагуляция, то доза гепарина увеличивалась повторно на 2500 ЕД. **Выводы:** Сравнительный анализ показателей гемостазиограммы в первые часы после выполненного оперативного лечения малопоказателен для прогнозирования частоты тромботических осложнений, в то время как через 6 суток после оперативного лечения указывает на наличие статистически значимых отличий между исследуемыми группами. Это свидетельствует о более адекватном подборе дозы гепарина во II группе.

Ключевые слова: критическая ишемия, реконструктивные операции, тромбоз, тромбодинамика, гемостазиограмма

Для цитирования: Кательницкий И.И., Кательницкий Иг.И., Ливадняя Е.С. Особенности подбора антикоагулянтной терапии у больных с критической ишемией нижних конечностей после реконструктивных операций. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):43-50. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-43-50

Контактное лицо: Ливадняя Екатерина Сергеевна, livadnyaya@mail.ru.

Features of selection of anticoagulant therapy in patients with critical ischemia of lower extremities after reconstructive operations

I.I. Katelnitsky, Ig.I. Katelnitsky, E.S. Livadnyaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to improve the results of treatment of patients with obliterating atherosclerosis with critical ischemia of the lower extremities by individual selection of anticoagulant therapy for the prevention of thrombosis after reconstructive surgery on the arteries of the lower extremities. **Materials and methods:** 82 patients were divided into 2 groups: 1 group (48 patients) - reconstructive surgery on the arteries of the lower extremities and anticoagulant therapy under the control of the coagulogram. 2 group (34 patients) - reconstructive operations with the selection of anticoagulant therapy with the help of hemostasiogram indicators and the T-2 thrombodynamics test. **Results:** Out of 48 patients in the 1 study group, a good effect was observed in 36 patients (75.00%), in 9 (18.75%) - satisfactory, and in 3 cases (6.25%) - unsatisfactory. In the 2nd group: good results - 33 (97.06%) patients, and in 1 (2.94%) patients - satisfactory. Unsatisfactory results were not. The number of repeated operations within 1 year, performed in the 1st group, was statistically significantly 2 times greater than in the second group. All the second operations are associated with the development of thrombotic complications. With a combination of the majority of hemostasiogram and

«Trombodynamics T-2» tests, the dose of heparin therapy was adjusted, increasing by 2500 units, i.e. the patient received 7500ED 4 p / day. If during the «T-2 thrombodynamics» and coagulogram on the 6th day after surgery, hypercoagulation was determined, then the dose of heparin increased again by 2500 units. **Conclusions:** Comparative analysis of hemostasiogram indices in the first hours after the performed operative treatment is not very useful for predicting the frequency of thrombotic complications, while 6 days after operative treatment it indicates the presence of statistically significant differences between the two study groups. That indicates a more adequate selection of a dose of heparin in the second group.

Keywords: critical ischemia, reconstructive surgery, thrombosis, thrombodynamics, hemostasiogram

For citation: Katelnitsky I.I., Katelnitsky Ig.I., Livadnyaya E.S. Features of selection of anticoagulant therapy in patients with critical ischemia of the lower extremities after reconstructive operations. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):43-50. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-43-50

Corresponding author: Ekaterina S.Livadnyaya, livadnyaya@mail.ru

Введение

Тромботические осложнения после выполнения реконструктивных операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей, по данным различных авторов, развиваются в 25-59 % случаев, в зависимости от длительности наблюдения за пациентами [1,2,3]. В результате хирургической травмы происходят местные изменения реологических свойств крови и микроциркуляции, которые начинают развиваться уже через несколько минут от начала хирургического вмешательства [4,5,6]. Далее наблюдается генерализация реологических сдвигов, а именно повышение адгезивно-агрегационной активности форменных элементов, снижение способности эритроцитов к деформации при прохождении через капилляры [7,8]. Эти изменения происходят в сроки от 18 до 24 часов, а нормализация данных показателей наступает только на 7-8-е сутки после операции [9,10].

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных облитерирующим атеросклерозом с критической ишемией нижних конечностей за счет индивидуального подбора антикоагулянтной терапии с целью профилактики возникновения тромбозов после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

Материалы и методы

В работе изучены данные о 82-х больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) с критической ишемией нижних конечностей, проходивших лечение в отделении сосудистой хирургии клиники Ростовского Государственного медицинского университета в период с 2012 по 2016 гг. Все пациенты были разделены на две сопоставимые по возрасту, полу, степени ишемии нижних конечностей группы.

В первую группу вошли 48 больных, которым были выполнены реконструктивные операции на артериях нижних конечностей и проводилась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в дозировке 20000 ЕД в сутки под контролем коагулограммы. Дальнейший подбор дозы гепарина в послеоперационном периоде проводился, основываясь на данных гемостазиограммы.

Вторую исследуемую группу составили 34 больных, которым выполнялись реконструктивные операции с подбором антикоагулянтной терапии с помощью показателей гемостазиограммы и теста Тромбодинамика Т-2.

При сочетании большинства показателей гемостазиограммы и теста «Тромбодинамика Т-2» проводилась коррекция дозы гепаринотерапии путем увеличения на 2500 ЕД разовой дозы, то есть пациент получал по 7500ЕД 4 раза в сутки. Если при проведении теста «Тромбодинамика Т-2» и коагулограммы на 6-е сутки после оперативного лечения определялась гиперкоагуляция по большинству показателей, то доза гепарина увеличивалась повторно на 2500 ЕД, поэтому трем пациентам второй исследуемой группы потребовалась доза 10000 ЕД 4 раза в сутки после шестого дня гепаринотерапии. Пациент, у которого произошел тромбоз в раннем послеоперационном периоде, несмотря на коррекцию гепаринотерапии, имел наиболее выраженную гиперкоагуляцию. Таким образом, сочетание выполнения коагулограммы и теста «Тромбодинамика Т-2» позволяло выделить группу пациентов, которым достоверно требовалась коррекция гепаринотерапии.

Пациенты с врожденными заболеваниями системы крови, поражениями печени, селезенки, костного мозга в анамнезе в исследование включены не были.

Всем 82-м пациентам были выполнены реконструктивные операции на артериях нижних конечностей. Во время оперативного лечения выполнялись инфузии гепарина 5 тыс. ЕД внутривенно до наложения жажима на сосуды. В послеоперационном периоде первоначально назначался гепарин по 5 тыс. ЕД 4 раз в сутки подкожно, в течение первых 4-7 суток в обеих исследуемых группах. Как в первой, так и во второй исследуемых группах проводилась коррекция антикоагулянтной терапии при наличии признаков гиперкоагуляции. Пациентам первой группы она выполнялась, основываясь на показателях гемостазиограммы. Оценивался уровень тромбинового времени, РФМК, АЧТВ, антитромбина III, МНО и фибриногена. Анализ выполнялся через шесть часов и на шестые сутки после оперативного лечения. Пациентам второй группы данные коагулограммы дополнялись выполнением теста «Тромбодинамика Т-2», проводившимся в те же сроки, что и гемостазиограмма. Проводилась оценка показателей скорости роста сгустка/стационарной скорости, времени задержки роста сгустка, начальной скорости роста

Таблица/ Table 1.

Сравнение показателей коагулограммы больных I и II группы до операции
Comparison of coagulogram indices I and II groups before surgery

Показатели пациентов до оперативного вмешательства Indicators of patients before operative intervention	Группа сравнения Comparison group (I группа) (n=48)		Основная группа Basic group (2 группа) (n=34)		P
	Среднее Average (M)	Стандартное отклонение Standard Deviation (s)	Среднее Average (M)	Стандартное отклонение Standard Deviation (s)	
Тромбиновое время (сек.) Thrombin time (sec)	11,27	1,20	11,80	1,45	0,098
РФМК (мг/100мл) RFMC (mg / 100 ml)	4,42	1,12	3,97	1,06	0,068
АЧТВ (сек.) APTT (s)	24,52	3,14	26,33	4,49	0,064
Антитромбин (%) Antithrombin (%)	71,04	6,82	68,82	8,43	0,18
МНО INR	0,94	0,17	0,98	0,17	0,12
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g / L)	4,64	0,94	4,34	0,72	0,14

Примечание: p — значимость различий показателей в I и II группах до оперативного вмешательства.
Note: p — significance of differences in indicators in groups I and II before surgery.

сгустка, плотности сгустка, размера фибринового сгустка и наличия спонтанных сгустков. Также в послеоперационном периоде ежедневно применяли препараты, улучшающие реологические свойства крови (реополиглокин, трентал, антиагреганты, аспирин).

Из табл. 1 видно, что до оперативного лечения различия между 2 исследуемыми группами по всем показателям коагулограммы не достигают порога статистической значимости, что указывает на сопоставимость пациентов I и II групп. Таким образом, все пациенты, вошедшие в исследование, имели исходно гиперкоагуляционное состояние в связи с наличием атеросклеротического поражения.

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием прикладных программ Statistica 6,1 и электронных таблиц Excel 2007. В соответствии с рекомендациями О.Ю. Ребровой (2002) по обработке численных результатов экспериментов в медицине, производились все расчеты. На первом этапе была произведена описательная статистика, в ходе которой проверялась соответствие изучаемых данных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. При сравнении групп проверялось также равенство дисперсий в сравниваемых группах согласно критерию Левена. В случае положительного решения этих двух проблем для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t (критерий Стьюдента), при отрицательном решении использовались непараметрические методы — критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных групп использовали критерий Стьюдента при возмож-

ности его применения, в ином случае применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения бинарных данных использовались точный критерий Фишера и χ^2 . Использовались общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$. Для изучения связи изучаемых признаков использовали коэффициент корреляции по Пирсону (r) или Спирмену с общепризнанной оценкой силы связи: $r \leq 0,25$ — слабая корреляция, $0,25 \geq r \leq 0,75$ — умеренная корреляция, $r \geq 0,75$ — сильная корреляция.

Результаты

Для оценки результатов лечения взята шкала А.В. Покровского (табл. 2).

Из 48-и пациентов I исследуемой группы в раннем послеоперационном периоде был достигнут хороший эффект у 36-и больных (75,00 %), у 9-и пациентов (18,75 %) результат был удовлетворительным. В 3-х наблюдениях (6,25 %) отмечены неудовлетворительные результаты.

Во II группе хорошие результаты лечения в раннем послеоперационном периоде достигнуты у 33-х (97,06 %) больных, а у 1-го (2,94 %) пациента отмечен удовлетворительный результат. Неудовлетворительных результатов выявлено не было (рис.1).

В исследуемой группе у одного больного после реконструктивной операции в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения тромботического характера, что составило 2,94 %.

Анализ результатов ближайшего и отдаленного послеоперационных периодов, показателей проходимости

Таблица/ Table 2.

Шкала изменений в клиническом статусе (А.В. Покровский)
 Scale of changes in clinical status (A. V. Pokrovsky)

Клинический статус <i>Clinical status</i>	Баллы <i>Scores</i>	Интерпретация <i>Interpretation</i>	Характеристика <i>Characteristic</i>
Хороший <i>Good</i>	+3	Значительное улучшение <i>Significant improvement</i>	Заживление трофических язв и исчезновение симптомов ишемии <i>Healing of trophic ulcers and disappearance of symptoms of ischemia</i>
	+2	Умеренное улучшение <i>Moderate improvement</i>	Отсутствие трофических расстройств, при сохранении симптомов ишемии. Появление болей при ходьбе на более длительные, чем до операции дистанции, то есть улучшение на одну степень ишемии. ЛПИ не нормализовался, но вырос более, чем на 0,1. <i>The absence of trophic disorders, with the preservation of symptoms of ischemia. The appearance of pain during walking for longer than before the operation of the distance, that is, an improvement in one degree of ischemia. ABI did not return to normal, but grew by more than 0.1.</i>
Удовлетворительный <i>Satisfactory</i>	+1	Минимальное улучшение <i>Minimal improvement</i>	Нет клинического улучшения, при увеличении ЛПИ, более чем на 0.1. Клиническое улучшение без прироста ЛПИ более чем на 0.1. <i>There is no clinical improvement, with an increase in ABI, by more than 0.1. Clinical improvement without ABI increment by more than 0.1.</i>
Без динамики <i>Without dynamics</i>	0	Без изменений <i>No changes</i>	Нет изменения в степени ишемии и нет увеличения ЛПИ <i>No changes in the degree of ischemia and no increase in ABI</i>
	-1	Незначительное ухудшение <i>Minor deterioration</i>	Нет изменения в степени ишемии, но ЛПИ уменьшилось больше, чем на 0.1. Ухудшение статуса без уменьшения ЛПИ на 0.1 и более. <i>No changes in the degree of ischemia, but the ABI decreased by more than 0.1. Deterioration of the status without reducing the ABI by 0.1 or more.</i>
Неудовлетворительный <i>Unsatisfactory</i>	-2	Умеренное ухудшение <i>Moderate worsening</i>	Усугубление ишемии минимум на одну степень. Малая ампутация. <i>Increased ischemia at least one degree. Small amputation.</i>
	-3	Значительное ухудшение <i>Significant worsening</i>	Ухудшение статуса более, чем на одну степень ишемии. Большая ампутация <i>The deterioration in the status of more than one degree of ischemia. Large amputation</i>

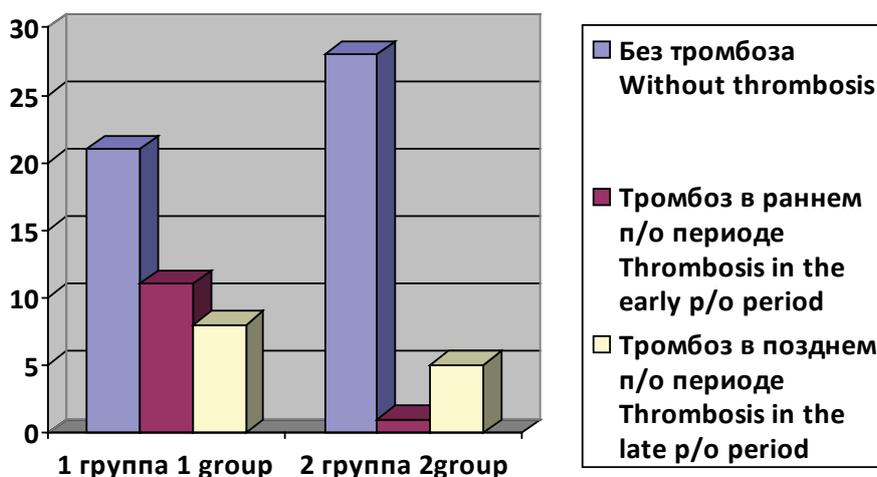


Рисунок 1. Наличие тромбозов в раннем и позднем послеоперационном периодах в исследуемых группах пациентов.
 Figure 1. The presence of thromboses in the early and late postoperative periods in the study groups of patients.

шунтов, частоты ампутаций, осложнений и летальных исходов показал, что среди пациентов первой группы в раннем послеоперационном периоде тромбоз развился у 11-ти больных, что составило 22,92 % (значимость различий в сравнении с исследуемой группой $p=0,022$), все они оперированы повторно. Случаев летального исхода в раннем послеоперационном периоде среди пролеченных пациентов не было.

В I группе ампутация выполнена 5-ти (10,42 %) пациентам. Во II исследуемой группе ампутация выполнена 1-му (2,94 %) пациенту. В обеих исследуемых группах выполнение ампутации обусловлено развитием тромбозов реконструированных артериальных сегментов в раннем послеоперационном периоде, приведшими к развитию острой ишемии и гангрены нижних конечностей. Однако во второй группе количество ампутаций значительно ниже, что связано с меньшим количеством тромбозов шунтов в результате более адекватной антикоагулянтной терапии.

В позднем послеоперационном периоде в первой группе тромбоз шунта диагностирован у 8-ми (16,7 %) пациентов, во второй исследуемой группе у 5-ти (14,71 %) больных, значимость различий между группами $p=0,57$.

Анализируя показатели коагулограммы пациентов I и II групп, полученные через 6 часов после оперативного лечения, достоверных различий по уровню тромбинового времени, АЧТВ, антитромбина III и фибриногена не выявлено (табл. 3). Средние показатели РФМК в I группе составили $2,00 \pm 1,70$ мг/100мл, в то время как во второй группе средние значения данного показателя были на уровне $0,65 \pm 0,92$ мг/100мл. Средний уровень МНО в

I группе — $1,05 \pm 0,17$, во II — $1,44 \pm 0,40$. Таким образом, показатели РФМК могут быть предикторами тромботических осложнений, так как уровень МНО изменяется только через несколько дней от начала антикоагулянтной терапии, поэтому нельзя основываться на его значениях в первые часы после оперативного лечения. Таким образом, показатели гемостазиограммы малопоказательны для прогнозирования тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Распределение пациентов I и II исследуемых групп по значению уровня тромбинового времени приведено на рис. 2. Статистически значимых различий между группами не отмечается. Тем не менее, по данной гистограмме можно выявить тенденцию к увеличению тромбинового времени у пациентов второй группы, что свидетельствует о более адекватной антикоагулянтной терапии, приводящей к развитию гипокоагуляции, для предотвращения тромботических осложнений.

Аналогичная картина видна по показателям АЧТВ. Общепринятый в большинстве стационаров маркер адекватности гепаринотерапии не мог быть достоверным диагностическим предиктором возникновения тромбоза шунта. Гепаринотерапия, проводившаяся с коррекцией дозы по уровню АЧТВ в первой исследуемой группе, приводила к показателям АЧТВ от 40-55 сек., даже у пациентов с развившимися тромбозами шунтов в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, коррекция дозы гепарина только на основании показателей АЧТВ является неадекватной и прогностически недостоверной.

Сравнительный анализ показателей коагулограммы пациентов первой и второй групп через 6 суток после

Таблица/ Table 3.

Сравнение показателей коагулограммы больных I и II группы через 6 часов после операции
Comparison of coagulogram indices I and II groups in 6 hours after the operation

Показатели пациентов <i>Indicators of patients</i>	Группа сравнения <i>The comparison group</i> (I группа) (n=48)		Основная группа <i>The basic group</i> (II группа) (n=32)		P
	Среднее <i>Average</i> (M)	Стандартное отклонение <i>Standard deviation</i> (s)	Среднее <i>Average</i> (M)	Стандартное отклонение <i>Standard deviation</i> (s)	
Тромбиновое время (сек.) <i>Thrombin time (sec)</i>	15,50	2,74	16,14	2,01	0,40
РФМК (мг/100мл) <i>RFMK (mg / 100ml)</i>	2,00	1,70	0,65	0,92	<0,001
АЧТВ (сек) <i>APTT (s)</i>	44,46	11,26	44,29	12,20	0,86
Антитромбин III (%) <i>Antithrombin III (%)</i>	98,81	19,74	99,68	17,30	0,84
МНО <i>INR</i>	1,05	0,17	1,44	0,40	<0,001
Фибриноген (г/л) <i>Fibrinogen (g / L)</i>	2,85	1,01	2,61	0,65	0,57

Примечание: p — значимость различий показателей в I и II группах.

Note: p — significance of differences in indicators in groups I and II.

Таблица/ Table 4.

Сравнение показателей коагулограммы больных I и II группы через 6 суток после операции
Comparison of coagulogram indices I and II groups 6 days after the operation

Показатели пациентов <i>Indicators of Patients</i>	Пациенты I группы <i>Patients I group (n=48)</i>		Пациенты II группы <i>Patients II group (n=34)</i>		P
	Среднее Average (M)	Стандартное отклонение Standard deviation (s)	Среднее Average (M)	Стандартное отклонение Standard deviation (s)	
Тромбиновое время (сек.) <i>Thrombin time (sec)</i>	15,29	3,11	17,10	1,946	0,0029
РФМК (мг/100мл) <i>RFMK (mg/100 ml)</i>	1,65	2,07	0,62	1,349	0,020
АЧТВ (сек) <i>APTT (s)</i>	37,87	7,34	47,61	10,816	<0,001
Антитромбин III (%) <i>Antithrombin III (%)</i>	97,50	14,40	106,12	14,221	0,0066
МНО <i>INR</i>	1,42	0,42	1,67	0,456	0,0095
Фибриноген (г/л) <i>Fibrinogen (g / l)</i>	2,82	1,04	2,20	0,478	0,0020

Примечание: p – значимость различий показателей коагулограммы пациентов I и II групп через 6 суток после операции.
Note: p – significance of differences in coagulogram indices of patients of groups I and II at 6 days after the operation.

оперативного лечения показал, что большинство показателей коагулограммы у пациентов I и II исследуемых групп имели статистически значимые различия (табл. 4).

Высокая значимость различий между показателями гемостазиограммы, выполненной через 6 суток после оперативного лечения в обеих исследуемых группах, говорит о том, что во второй группе был произведен более адекватный подбор дозы гепарина, так как наряду со стандартными показателями коагулограммы всем пациентам проводился контроль состояния свертывающей системы крови с помощью теста «Тромбодинамика Т-2». Таким образом, доза гепарина подбиралась пациентам второй исследуемой группы индивидуально, ориентируясь на совокупности данных гемостазиограммы и теста «Тромбодинамика Т-2».

После оценки результатов лечения пациентов двух исследуемых групп получены статистически достоверные различия по проходимости шунтов через 1 месяц после оперативного лечения. При этом количество непроходимых шунтов в I группе было в 10 раз (22,92 %) выше, чем во второй – 2,94 %, что непосредственно связано с отсутствием тромбоза шунта и микротромбозов периферического русла.

Через 6 месяцев после выполненной реконструктивной операции достоверных статистически значимых различий между двумя группами не выявлено. Количество тромбозов у пациентов II группы составило 9 (19,15 %), у пациентов I группы – 5 (14,71 %). Значимость различий между группами (p) – 0,76. В отдаленном периоде тест «Тромбодинамика Т-2» не

выполнялся, доза непрямых антикоагулянтов (варфарина) подбиралась по уровню МНО, что является недостаточным для контроля и подбора дозы антикоагулянтных препаратов и как следствие, увеличению числа тромботических осложнений.

После оценки количества тромботических осложнений в сроки от 6 месяцев до 1 года после оперативного лечения, также не было выявлено достоверных отличий между двумя исследуемыми группами пациентов. В I группе у двух пациентов выявлен тромбоз шунта. Однако во II группе у всех 34 пациентов шунты были проходимы.

Также было проанализировано количество выполненных повторных операций в течение 1 года. Были получены статистически значимые различия между двумя исследуемыми группами пациентов. Количество повторных реконструкций, выполненных в первой группе, было два раза больше, чем во второй. Все выполненные повторные операции связаны с развившимися тромботическими осложнениями. Значимость различий между группами p=0,047 (рис.2).

В первой группе ампутация выполнена 5-ти (10,42 %) пациентам, во II исследуемой группе – 1-му (2,94 %) пациенту. В обеих группах выполнение ампутации обусловлено развитием тромбозов реконструированных артериальных сегментов в раннем послеоперационном периоде, приведших к развитию острой ишемии и гангрены нижних конечностей. Однако во второй группе снижение количества ампутаций связано с меньшим количеством тромбозов шунтов, это можно объяснить более адекватной антикоагулянтной терапией. Сравнение

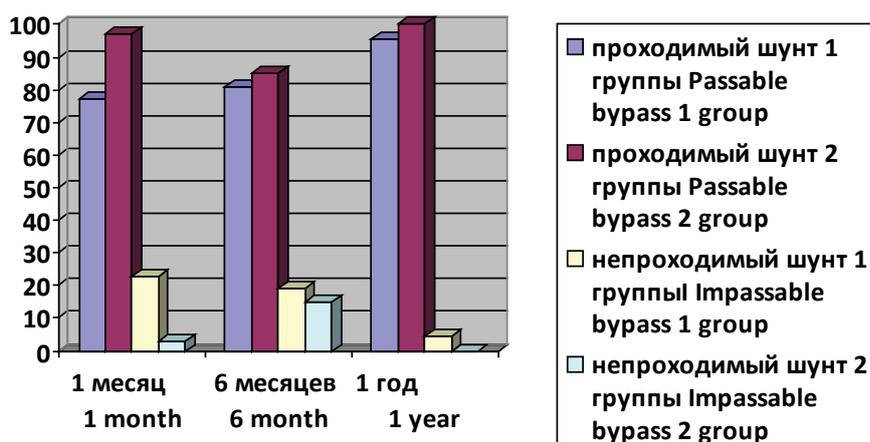


Рисунок 2. Проходимость шунтов в исследуемых группах в послеоперационном периоде.
Figure 2. Patency of grafts in the treatment groups in the postoperative period.

результатов лечения пациентов обеих исследуемых групп свидетельствует о преобладании хороших результатов при отсутствии неудовлетворительных во второй исследуемой группе, в которой подбор дозы антикоагулянтной терапии основывался на совокупности данных коагулограммы и теста «Тромбодинамика Т-2».

После анализа результатов лечения через 6 месяцев после выполненной реконструктивной операции, достоверных статистически значимых различий между двумя группами не выявлено. Количество тромбозов у пациентов I группы – 9 (19,15 %), у пациентов II группы – 5 (14,71 %). Значимость различий между группами (p) – 0,76. В отдаленном периоде тест «Тромбодинамика Т-2» не выполнялся, доза антикоагулянтов (варфарина) подбиралась индивидуально по уровню МНО, что является недостаточным для контроля и подбора дозы антикоагулянтных препаратов и как следствие, увеличению числа тромботических осложнений.

Оценивая количество тромботических осложнений через 1 год после оперативного лечения, также не выявлено достоверных отличий между двумя исследуемыми группами пациентов. В I группе у двух пациентов выявлен тромбоз шунта. Однако во II группе у всех 34-х пациентов шунты были проходими.

Обсуждение

Получены достоверные статистически значимые различия между группами с тромбозами и без- в раннем послеоперационном периоде у пациентов после выполненных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей при двойном контроле гемостазиограммы и теста «Тромбодинамика Т-2». Высокая значимость различий между показателями гемостазиограммы, результатами клинических данных говорит о необходимости адекватного подбора дозы гепарина, основываясь на совокупности данных коагулограммы и теста «Тромбодинамика Т-2» в раннем послеоперационном периоде. Отсутствие различий между группами в позднем послеоперационном периоде говорит о необходимости

дальнейшего контроля, подбора и корректировки дозы антикоагулянтов.

Выводы

1. Высокая значимость различий между показателями гемостазиограммы и результатами клинических данных говорят о необходимости адекватного подбора дозы гепарина, основываясь на совокупности данных коагулограммы и теста «Тромбодинамика Т-2» в раннем послеоперационном периоде у пациентов после выполненных шунтирующих операций на артериях нижних конечностей.
2. Сравнение результатов лечения двух исследуемых групп свидетельствует о положительной динамике при индивидуальном подборе дозы гепарина, что основано на совокупности данных коагулограммы и теста «Тромбодинамика Т-2».
3. Сравнительный анализ показателей гемостазиограммы в первые часы после выполненного оперативного лечения малопоказателен для прогнозирования частоты тромботических осложнений, в то время как через 6 суток после оперативного лечения указывает на наличие статистически значимых отличий между двумя исследуемыми группами. Это свидетельствует о том, что во второй группе был проведен более адекватный подбор дозы гепарина.
4. Отсутствие различий в позднем послеоперационном периоде между двумя группами свидетельствует о необходимости дальнейшего более тщательного контроля показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови для дальнейшей коррекции дозы антикоагулянтной терапии и увеличения длительности функционирования шунтов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Болдин Б.В., Родионов С.В., Голосницкий П.Ю., Туркин П.Ю., Варич Г.А., Лисенков О.П. и др. Факторы риска развития ранних окклюзий имплантата при реконструктивных операциях у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Лечебное дело*. – 2015. – № 4. – С. 90-96.
2. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Парфенов Е.И. Частота тромбозов зоны реконструкции после оперативного вмешательства на брюшной аорте и артериях нижних конечностей в зависимости от вида операции. // *Университетская наука: взгляд в будущее: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 81-летию Курского ГМУ и 50-летию фарм. факультета. В 3-х томах*. – Курск, 2016. – С. 299-301.
3. Bedenis R., Lethaby A., Maxwell H., Acosta S., Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – V.2. - CD000535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
4. Коваленко В.И., Темрезов М.Б., Климович Л.Г., Борсов М.Х. Факторы риска тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 34-37.
5. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза Часть II. Чувствительность интегральных тестов к гиперкоагуляционным состояниям. // *Онкогематология*. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 73-91. doi:10.17650/1818-8346-2015-10-3-78-91.
6. Momot A., Taranenko I., Tsyvkina L., Semenova N., Molchanova I. The risk factors of thrombogenic, thrombophilia, and the principle for heparin prophylaxis in personalized medicine. // *Anticoagulation therapy*. - 2016. doi: 10.5772/64118
7. Hoffman M. Heparins: Clinical use and laboratory monitoring. // *Lab Med*. – 2010. – V.41(10). – P. 621-626. doi: 10.1309/lmsxwc3a4lbijp2b.
8. Casu B., Naggi A., Torri G. Re-visiting the structure of heparin. // *Carbohydr Res*. – 2015. – V.403. – P.60-68. doi: 10.1016/j.carres.2014.06.023
9. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R., Lip G.Y.H., Tangelder M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. // *Chest*. – 2004. – V.126(3). – P.609S–626S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.609s
10. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. // *West J Emerg Med*. – 2015. – V.16(1). – P.11-17. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933T 2. –2011. – С. 53-54

1. Boldin BV, Rodionov SV, Golosnitsky PYu, Turkin PYu, Varich GA, Lisenkov OP et al. Risk factors of early occlusions of reconstructed arterial segments in patients with lower extremity arterial diseases. *Lechebnoe delo*. 2015;(4):90-96. (In Russ).
2. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Parfenov EI. Chastota trombozov zony rekonstruktsii posle operativnogo vmeshatel'stva na bryushnoi aorte i arteriyakh nizhnikh konechnostei v zavisimosti ot vida operatsii. *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee: materialy mezhdunar. nauch. - prakt. konf., posvyashch. 81-letiyu Kurskogo GMU i 50-letiyu farm. fakul'teta. V 3-kh tomakh*. Kursk; 2016. (In Russ).
3. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD000535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
4. Kovalenko VI, Temrezov MB, Klimovich LG, Borsov MKh. Risk factors for thrombotic events in patients with critical lower extremity ischemia. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(1):34-37. (In Russ).
5. Lipets EN, Ataullakhanov FI, Panteleev MA. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. Part II. The sensitivity of integral tests to hypercoagulable states. *Oncohematology*. 2015;10(3):78-91. (In Russ.) doi:10.17650/1818-8346-2015-10-3-78-91.
6. Momot A, Taranenko I, Tsyvkina L, Semenova N, Molchanova I. The risk factors of thrombogenic, thrombophilia, and the principle for heparin prophylaxis in personalized medicine. *Anticoagulation therapy*. 2016. doi: 10.5772/64118
7. Hoffman M. Heparins: Clinical use and laboratory monitoring. *Lab Med*. 2010;41(10):621-626. doi: 10.1309/lmsxwc3a4lbijp2b.
8. Casu B, Naggi A, Torri G. Re-visiting the structure of heparin. *Carbohydr Res*. 2015;403:60-68. doi: 10.1016/j.carres.2014.06.023
9. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip G.Y.H, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest*. 2004;126(3):609S–626S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.609s
10. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*. 2015;16(1):11-17. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933

Информация об авторах

Information about the authors

Кательницкий Иван Иванович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой хирургических болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Кательницкий Игорь Иванович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Ливадная Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры хирургических болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: livadnyaya@mail.ru.

Ivan I. Katelnitsky, MD, Prof., Head of the Department of Surgical Diseases № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Igor I. Katelnitsky, MD, Professor of the Department of Surgical Diseases №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Ekaterina S. Livadnyaya, post-graduate student of the Department of Surgical Diseases №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: livadnyaya@mail.ru.

Получено / Received: 06.02.2018

Принято к печати / Accepted: 24.03.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.5-006.81-06-085:615.35

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-51-60

Влияние нейрогенной хронической боли на показатели калликреин-кининовой системы в коже самок мышей в динамике развития меланомы B16/F10

О.И. Кит¹, И.М. Котиева², Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.С. Козлова¹,
В.А. Бандовкина¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, М.В. Бликян²

¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучение уровня показателей калликреин-кининовой системы (ККС) в меланоме кожи и коже, не связанной с опухолью, мышей-самок, в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли. **Материалы и методы:** работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 (n=132) 8-недельного возраста мас-сой 24-26 г. Группы животных: 64 – меланома B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (основная), 22 – модель хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли, 27 – стандартная перевивка меланомы B16/F10 (группа сравнения), 19 самок интактных мышей. Показатели ККС определяли методами ИФА. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона. **Результаты:** влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы B16/F10: опухоли в коже мышей основной группы проявлялись через 1 неделю после перевивки, имели двухфокусный рост, 100% метастазирование, помимо печени и легких, в нетрадиционные органы – в сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы – через 4 недели. Средняя продолжительность жизни: в основной группе 19,17±1,35 дней, в группе сравнения – 30,25±1,67 дня. В коже мышей основной группы наблюдали прогрессивный расход кининогена, истощение KLK-1, начиная со второй недели роста опухоли, накопление его в опухоли с максимумом в конце 3 недели. KLK-14 достоверно возрастал в коже, а в опухоли, увеличившись на 1 неделю, стабилизировался. Получены достоверные различия показателей ККС в коже и опухоли мышей сравниваемых групп. **Выводы:** хроническая нейрогенная боль вызывает радикальную перестройку метаболизма ККС в коже интактных мышей: увеличение содержания кининогена, прекалликреина и снижение количества KLK-1. Перевивка меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли сохраняет рост прекалликреина в коже, но увеличивает его расход в ткани опухоли, одновременно с активацией KLK-1 (в коже вплоть до истощения) и KLK-14.

Ключевые слова: меланома, хроническая нейрогенная боль, кининовая система.

Для цитирования Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Козлова Л.С., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Бликян М.В. Влияние нейрогенной хронической боли на показатели калликреин-кининовой системы в коже самок мышей в динамике развития меланомы B16/F10. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):51-60. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-51-60

Контакты: Козлова Лариса Степановна, super.gormon@yandex.ru.

Influence of neurogenic chronic pain on indicators of kallikrein-kinin system in skin of female mice in dynamics of B16/F10 melanoma development

O.I. Kit¹, I.M. Kotieva², E.M. Frantsiyants¹, I.V. Kaplieva¹, L.S. Kozlova¹, V.A. Bandovkina¹, Yu.A. Pogorelova¹, N.D. Cheryarina¹, M.V. Blikyan²

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: determination of levels of the kallikrein-kinin system (KKS) indicators in cutaneous melanoma and in the skin not associated with tumor in female mice with chronic neurogenic pain in the dynamics of B16/F10 melanoma growth. **Materials and methods:** the study included 8 weeks old female C57BL/6 mice weighing 24-26 g (n=132). The animals were divided into 4 groups: 64 – B16/F10 melanoma with chronic neurogenic pain (main group), 22 – chronic neurogenic pain without melanoma, 27 – B16/F10 melanoma only (comparison group), 19 – intact mice. KKS parameters were determined by ELISA. Statistical processing of results was performing using the Statistica 10 program and the Wilcoxon test. **Results:** chronic pain influenced the development of transplantable B16/F10 melanoma: tumors in animals of the main group appeared 1 week after the transplantation and were bifocal; 100% metastasis to the liver, lungs and to non-typical sites (the heart and uterus).

Tumors in mice of the comparison group appeared in 2 weeks, and metastases in 4 weeks. The mean survival was 19.17 ± 1.35 days in the main group and 30.25 ± 1.67 days in the comparison group. In the skin of mice of the main group, we observed progressive kininogen consumption, KLK-1 depletion from the second week of the tumor growth, and its accumulation in the tumor with its maximum by the end of week 3. KLK-14 significantly increased in the skin; in the tumor it stabilized after an increase in week 1. KKS parameters differed significantly in the skin and tumor tissues of mice in compared groups. **Conclusions:** Chronic neurogenic pain causes a radical reorganization of KKS metabolism in the skin of intact mice: an increase in kininogen and prekallikrein and a decrease in KLK-1. B16/F10 melanoma transplantation with chronic neurogenic pain preserves the increase of prekallikrein in the skin, but increases as well its consumption in tumor tissue simultaneously with the activation of KLK-1 (in the skin until its exhaustion) and KLK-14.

Keywords: melanoma, chronic neurogenic pain, kinin system

For citation: Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kozlova L.S., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Blikyan M.V. Influence of neurogenic chronic pain on indicators of kallikrein-kinin system in skin of female mice in dynamics of B16/F10 melanoma development. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):51-60. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-51-60

Corresponding author: Larisa S. Kozlova, super.gormon@yandex.ru

Введение

Боль – сложный процесс, который включает взаимодействие массива биохимических передатчиков и рецепторов как в периферической, так и в центральной нервных системах. Хроническая боль связана с изменениями центральной нервной системы (ЦНС), такими как центральная гипервозбудимость, изменения в матрице боли в головном мозге и нисходящий контроль ноцицепции [1-4]. Ноцицепция активируется путем стимуляции свободных нервных окончаний волокон III группы (Аδ) и IV афферентного (С). Ноцицептивные сигналы генерируются периферическими сенсорными органами, называемыми ноцирецепторами, которые представляют собой окончания нервных волокон малого диаметра, реагирующих на тканевую среду. Бесчисленные химические медиаторы, способные активировать, сенсibilизировать или возбуждать ноцицепторы, включают в себя кинины, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, простагоиды, липооксигеназы, «центральный иммунный ответный медиатор» NF-κappa B, нейротрофины и другие факторы роста, нейропептиды, оксид азота, гистамин, серотонин, протеиназы, возбуждающие аминокислоты, адренергические амины и опиоиды [1-4]. Эти медиаторы могут действовать в комбинации или в возникшем в данный момент процессе, вызывая изменения на молекулярном и рецепторном уровне, которые приводят к гипералгезии или аллодинии. Алгогены и воспалительные медиаторы, высвобождаемые из тканевой матрицы с помощью эффектов брадикинина, как и сам брадикинин, могут активировать первичные ноцицепторные клетки как через каналы, связанные с лиганд-рецептором, так и через рецептор-опосредованное G-белком открытие переходного рецептора потенциальных канонических каналов [5,6].

Для больного раком постоянная и прорывная боль является основной проблемой. Хотя этиология боли в раке остается предметом дискуссий, животные модели боли от рака позволили исследователям прояснить некоторые вызванные раком невропатологические процессы [7]. В результате происходящих изменений формируется

повышенная чувствительность ноцицепторов в месте повреждения – периферическая сенситизация [6,8,9]. В приведенных трудах показано, что изменения соматических сенсорных путей, вызванных периферическим воспалением или травмой, приводят к гиперчувствительности и патологической боли, таким как гипералгезия.

Меланома – агрессивная метастатическая опухоль с весьма слабым ответом на стандартные терапевтические подходы, такие как радио- и химиотерапия. Следовательно, пациенты, диагностированные на поздних стадиях заболевания, часто имеют плохой прогноз. Метастазы меланомы прямо связаны с метастатическим фенотипом первичной опухоли и являются основной причиной летального исхода онкологических больных. Чтобы достичь вторичных органов, опухолевые клетки должны приобретать способность отрываться от первичного участка, вторгаться в строму хозяина и достигать лимфатических или кровеносных сосудов, чему способствуют отек и воспаление с неперенным участием калликреин-кининовой системы (ККС) [3,4,10].

ККС известна как основной регулятор единой полисистемы, функции которой направлены на срочную адаптацию организма к изменяющимся условиям внутренней и внешней сред [3,4,10]. Семейство тканевых калликреинов (KLKs), охватывающее самый крупный, эволюционно неизменный, кластер сериновых протеиназ человека, который не утрачивает генов, давно привлекает внимание исследователей. Уникальные свойства членов семейства KLKs делают их идеальными для многих исследований [11]. KLK вовлечены в разные стадии развития рака и его прогрессии и, как показали испытания специфического антигена простаты – PSA, проявили себя как мощные опухолевые маркеры [11,12]. В клетках рака простаты экспрессия калликреинов-3 и -4 (KLK-3 и KLK-4) приводит к потере E-кадгерина и индукции мезенхимной экспрессии маркера Виментина, как отличительного признака эпителиально-мезенхимальных переходов, что является важным шагом в изучении метастазирования [12]. Существуют убедительные доказательства того, что члены семейства KLKs дублируют активность друг дру-

га попарно и согласованно регулируются в нормальных биологических жидкостях и тканях, в то же время они же часто демонстрируют общие закономерности аномальной экспрессии в патологии [10,11,13]. Потенциал KLKs как биомаркеров рака стал известен после демонстрации ассоциации между уровнями KLK3 или PSA (простат-специфического антигена) и прогрессией рака предстательной железы [11,12]. Кроме того, постоянно растущее число исследований *in vitro* и *in vivo* демонстрирует функциональное участие KLK в процессах, связанных с раком [10-17].

В коже кинины участвуют в клеточной пролиферации в качестве комитогенов, а также участвуют в процессах, распространяющих воспаление и боль [11]. Сенсорные изменения, связанные с различными моделями нейропатической боли, всегда связаны с кининовой системой. Ранее Ferreira J. et al. [18] получили данные, доказывающие, что именно рецептор B1 играет решающую роль в контроле стойкой гипералгезии у мышей в результате воспаления, тогда как B2-рецептор играет лишь вспомогательную роль в нарастании отеков. Это подтверждено Luiz et al. в более поздних исследованиях [5]. Werner M.F. et al. [19] показана высокая экспрессия рецепторов кининов B1 и B2 в кожных пробах задних лап мышей и образцах спинного нерва L4-L6 на 12-й день после операции одной-сторонней травмы спинного нерва. Рецептор кинина B1 участвует во множестве патофизиологических событий, связанных с раком, таких как воспаление и ангиогенез. Кроме того, опухоли, образованные из клеток, стимулированных B1-специфическим агонистом, проявили несколько особенностей снижения агрессивности, таких как меньший размер и инфильтрация воспалительных клеток в области опухоли, более высокие уровни провоспалительных цитокинов, вовлеченных в иммунный ответ против опухолей хозяина [20].

Передача сигналов брадикинином является наиболее мощным индуктором воспалительной боли, это доказано, например, при патологии вульвы в клинике, меланоме кожи в эксперименте [3-5]. В клинических исследованиях авторами установлено, что рецепторы брадикинина экспрессируются на повышенных уровнях у онкологических больных, по сравнению со здоровыми, и контролируются фибробластами, которые вырабатывают повышенные уровни провоспалительных медиаторов со стимуляцией брадикинином. Ингибирование экспрессии B1 или обоих брадикининовых рецепторов (B1 и B2) значительно снижало продукцию провоспалительных медиаторов. Доказано, что брадикинин активирует сигнализацию ядерного фактора основного воспалительного пути, тогда как ингибирование этого пути успешно устраняло медиаторный ответ. Ноцицептивные ответы на периферии, в конечном счете, активируют и сенсibilизируют сигнальные болевые нейроны рогов спинного мозга, приводя к спонтанным ноцицептивным реакциям и гиперчувствительности. В эксперименте на модели сингенной меланомы кожи B16F10 A.G. Maria et al. [4] сравнивали скорость развития меланомы и генерализации процесса у мышей с нормальным содержанием рецептора брадикинина B1 и его дефицитом, причем у последних обнаружено появление опухоли с более высоким уровнем изъязвления, снижением иммунного ответа, более высоким митоти-

ческим индексом и более крупными метастатическими колониями.

Цель исследования: изучение уровня некоторых показателей ККС в ткани меланомы кожи и участков кожи, не связанных с опухолью, мышей-самок, в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы

Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 (n=132) 8-недельного возраста с начальной массой 24-26 г. Животные получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область)». В работе использовали клеточную линию мышшиной, метастазирующей в легкие, меланомы B16/F10, полученную из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва). Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Распределение животных: основная группа — 64 животных, которым меланому B16/F10 воспроизводили после создания модели хронической боли, и контрольная группа — 22 животного с воспроизведенной моделью хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли. В группу сравнения (стандартная модель меланомы) вошли 27 животных с перевивкой меланомы B16/F10 в той же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения модели хронической боли. Результаты сравнивали с данными, полученными при исследовании кожи 19 самок интактных мышей.

Все манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Каждому животному вводили ксилазолетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза с целью премедикации животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела. После наступления медикаментозного сна ассистент фиксировал мышшь в положении на животе, удалял шерсть сзади в районе проекции седалищных нервов и смазывал кожу 70% спиртом. Экспериментатор в стерильных условиях выделял седалищный нерв, накладывал на него лигатуру, ушивал рану послойно и обрабатывал шов 5% спиртовым раствором йода. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Для этого, соблюдая все условия асептики, описанные выше, ассистент фиксировал мышшь спиной кверху, предварительно сбрав шерсть и обработав кожу 5% спиртовым раствором йода чуть ниже правой лопатки. Экспериментатор рукой в стерильной перчатке захватывал кожную складку, в центре которой прокалывал кожу и вводил опухолевую взвесь. Затем извлекал иглу, место введения плотно прижимал ватным тампоном, смочен-

ным в 70 % спирте с небольшим добавлением йода, на 1 минуту, чтобы исключить вытекание вводимой взвеси. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100 % случаев, достаточно быстро растёт и на 12-16 сутки роста метастазирует, преимущественно гематогенно, в легкие (60-90 %), реже — в печень и селезенку [21].

Через 1, 2 и 3 недели эксперимента животных из групп сравнения и основной быстро декапитировали, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC). Опухоль и кожу выделяли сразу после декапитации. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере рН 7.4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем методами иммуно-ферментного анализа определяли уровень кининогена, прекалликреина, KLK-1 и KLK-14.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при $p < 0,05$. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона «r», корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты

Установлено, что нейрогенная хроническая боль приводит к значимым изменениям некоторых показателей ККС в коже интактных мышечных-самок. Так, уровень кининогена был выше значений, полученных при исследовании кожи интактных животных (контроль), в 3,0 раза, прекалликреина – в 2,1 раза. При этом содержание KLK-1 было снижено в 2 раза, а KLK-14 – не имело достоверных отличий, от контрольных показателей (табл. 1: кожа, боль).

К окончанию 1 недели после перевивки опухоли на фоне хронической нейрогенной боли в коже мышечной основной группы с хронической болью резко возрастал уровень KLK-1 — в 2,7 раза, относительно контрольного показателя у интактных животных. Уровень KLK-14 увеличивался только в 1,3 раза ($p < 0,05$). Это происходило на фоне снижения содержания кининогена в 1,7 раза

Таблица/ Table 1.

Уровень показателей ККС в ткани кожи самок мышечных с меланомой B16/ F10 и меланомой, сочетанной с хронической болью
Levels of KKS parameters in skin tissues in female mice with B16/F10 melanoma alone and with chronic pain

	Кининоген <i>Kininogen</i>	Прекалликреин <i>Prekallikrein</i>	KLK-1	KLK-14
Интактные животные/ Intact animals				
Кожа инт. (контроль) <i>Intact skin (control)</i>	0,4±0,03	5,6±0,4	380,1±27,9	15,6±1,2
Кожа, боль (контроль) <i>Int.skin+pain (control)</i>	1,2±0,09 1	11,6±0,8 1	189,5±13,6 1	14,8±1,1
Через 1 неделю после перевивки меланомы B16/F10 1 week after B16/F10 melanoma transplantation				
Группа сравнения <i>Comparison group</i>	0,6±0,05 1	6,4±0,5 1	138,8±10,2 1	10,9±0,9 1
Основная группа <i>Main group</i>	0,7±0,06 1	12,8±1,1 1	505,0±36,3 1	18,1±1,1 1
2 недели роста меланомы B16/F10 Week 2 of B16/F10 melanoma growth				
Группа сравнения <i>Comparison group</i>	0,55±0,04 1,2	3,7±0,2 1,2	152,0±12,6 1	9,3±0,8 1
Основная группа <i>Main group</i>	0,4±0,03 1	11,9±1,1 1	132,3±11,7 1,2	20,7±1,1 1,2 ($p \leq 0,05$)
3 недели роста меланомы B16/F10 Week 3 of B16/F10 melanoma growth				
Группа сравнения <i>Comparison group</i>	0,6±0,05 1	13,3±1,2 1,2	304,1±25,8 2	10,3±0,9 1
Основная группа <i>Main group</i>	0,4±0,03	16,7±1,3 1	83,7±5,6 1,2	32,6±2,2 1,2

Примечание: 1 — различия достоверны, относительно соответствующих данных интактных животных ($p < 0,05$); 2 — различия достоверны, относительно предыдущего срока исследования ($p < 0,05$).

Note: 1 — differences were significant, compared with the corresponding values in intact animals ($p < 0.05$); 2 — differences were significant, compared with values in the previous week ($p < 0.05$, if the table does not specify otherwise).

($p < 0,05$), относительно контрольного показателя у животных с нейрогенной болью. В этот же срок исследования изменения уровня прекалликреина не обнаружено.

В коже мышей группы сравнения через 1 неделю после перевивки меланомы найдены иные изменения. Уровень калликреинов, в отличие от показателей у животных основной группы, снижался относительно соответствующего контроля: KLK-1 — в 2,7 раза, а KLK-14 — в 1,4 раза ($p < 0,05$). Содержание кининогена в коже животных группы сравнения в этот срок исследования, также, в отличие от показателей у животных основной группы, увеличивалось в 1,5 раза ($p < 0,05$). Сходным с показателями основной группы мышей было только неизменное, относительно контроля, содержание прекалликреина (табл. 1).

Через 2 и 3 недели после перевивки только в коже мышей группы сравнения уровень кининогена оставался без изменений, относительно предыдущего срока исследования (табл. 1). В коже мышей основной группы количество кининогена через 2 недели было ниже, чем в предыдущий срок исследования в 1,8 раза и оставалось на этом же уровне после 3 недель роста опухоли.

Прекалликреин через 2 недели после перевивки меланомы B16/F10 мышам основной группы оставался на прежнем уровне, а через 3 недели возрастал в 1,4 раза, относительно всех предыдущих сроков и контроля ин-

тактных животных с нейрогенной болью (табл. 1). В коже мышей группы сравнения прекалликреин снижался через 2 недели в 1,7 раза и возрастал к концу 3-й недели в 3,6 раза, относительно предыдущего срока исследования.

KLK-1 в коже мышей основной группы последовательно снижался: в 3,8 раза к концу 2 недели и в 1,6 раза к концу 3 недели относительно предыдущих сроков измерения. В конечном итоге его количество было снижено в 4,5 раза относительно интактной кожи и в 2,3 раза относительно данных кожи контрольных животных с нейрогенной болью. В коже мышей группы сравнения через 2 недели роста меланомы B16/F10 количество KLK-1 не изменилось по сравнению с 1-й неделей, а через 3 недели увеличилось в 2,0 раза относительно данных 2 недели.

KLK-14 в коже мышей основной группы через 2 недели роста меланомы B16/F10 сохранил тенденцию к увеличению (на 14,4 %, $p = 0,05$), а через 3 недели его количество возросло в 1,6 раза относительно данных 2 недели и было выше соответствующего контроля в 2,2 раза. В коже мышей группы сравнения через 2 недели уровень KLK-14 снизился в 1,2 раза, а после 3 недель роста опухоли вновь соответствовал данным 1 недели, что было в 1,5 раза ниже соответствующего контроля.

В ткани опухоли меланомы B16/F10 мышей основной группы через 1 неделю после перевивки меланомы B16/

Таблица/ Table 2.

Уровень показателей ККС в ткани опухоли самок мышей с меланомой B16/ F10 и меланомой, сочетанной с хронической болью
Levels of KKS parameters in tumor tissues in female mice with B16/F10 melanoma alone and with chronic pain

Группы Groups	Кининоген Kininogen	Прекалликреин Prekallikrein	KLK-1	KLK-14
Интактные животные/ Intact animals				
Кожа (контроль) Intact skin (control)	0,4±0,03	5,6±0,41	380,1±27,9	15,6±1,21
Кожа, боль (контроль) Int.skin+pain (control)	1,2±0,09 1	11,6±0,81 1	189,5±13,6 1	14,8±1,12
Через 1 неделю после перевивки меланомы B16/F10 1 week after B16/F10 melanoma transplantation				
Группа сравнения Comparison group	Образования опухолевых узлов не регистрировали No tumors were registered			
Основная группа Main group	0,6±0,046 1	3,5±0,30 1	363,6±27,8	58,2±4,7 1
2 недели роста меланомы B16/F10 Week 2 of B16/F10 melanoma growth				
Группа сравнения Comparison group	0,8±0,061 1	5,8±0,42	357,0±26,6	134,2±11,4 1,2
Основная группа Main group	0,6±0,041 1	4,5±0,33 1,2	376,8±29,4	41,4±3,4 1,2
3 недели роста меланомы B16/F10 Week 3 of B16/F10 melanoma growth				
Группа сравнения Comparison group	3,2±0,22 1	4,2±0,31 1	383,4±29,1	71,3±5,8 1,2
Основная группа	0,6±0,043 1	4,8±0,36 1($p \leq 0,05$)	489,2±35,7 1,2	42,1±3,5 1

Примечание: 1 — различия достоверны, относительно соответствующих данных интактных животных ($p < 0,05$); 2 — различия достоверны, относительно предыдущего срока исследования ($p < 0,05$).

Note: 1 — differences were significant, compared with the corresponding values in intact animals ($p < 0,05$, if the table does not specify otherwise); 2 — differences were significant, compared with values in the previous week ($p < 0,05$).

F10 найдено падение уровня кининогена в 2,0 раза и прекалликреина — в 3,3 раза относительно соответствующего контроля (интактных животных с нейрогенной болью). При этом возросли KLK-1 — в 1,9 раза ($p < 0,05$) и KLK-14 — в 3,1 раза (табл. 2). Как упоминалось, в группе сравнения в этот срок исследования опухоли не выявлены.

Через 2 недели эксперимента в ткани опухоли меланомы B16/F10 у мышей основной группы состояние всех изученных компонентов ККС достоверно не изменялось, относительно показателей в предыдущий срок исследования. В этот срок в ткани опухоли животных группы сравнения найдено увеличение содержания кининогена в 2,0 раза относительно соответствующего контроля и KLK-14 — в 8,6 раза (табл. 2).

Через 3 недели роста опухоли в ткани меланомы животных основной группы вновь не обнаружено изменений исследованных показателей ККС, относительно предыдущих сроков исследования.

В то же время, в ткани меланомы B16/F10 у мышей группы сравнения найдены достоверные изменения некоторых показателей ККС. Так, уровень кининогена через 3 недели после перевивки в опухоли возрос в 4,0 раза относительно предыдущего срока исследования и в 8,0 раз относительно показателя у интактных контрольных животных (табл. 2). В это же время содержание прекалликреина снизилось в 1,4 раза ($p < 0,05$). Уровень KLK-14, хоть и снизился в 1,9 раза ($p < 0,01$), относительно предыдущего срока, однако оставался в 4,6 раза выше контрольных величин интактных животных.

Наблюдения, сделанные в ходе эксперимента, показали, что влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы B16/F10 характеризовалось несколькими признаками. Опухоли в коже животных основной группы появлялись раньше, уже через 1 неделю после перевивки, имели двухфокусный рост, метастазирование — 100%, помимо традиционных мишеней (печени и легких), в нетрадиционные органы, а именно в сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы регистрировались только через 4 недели. Сокращались сроки жизни животных: средняя продолжительность жизни для мышей основной группы составляла $19,17 \pm 1,35$ дней, в группе сравнения первая смерть наступила на 24 сутки, а средняя продолжительность их жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня.

Обсуждение

Понимание механизмов, лежащих в основе хронических болевых состояний, станет серьезным шагом в развитии новых методов лечения, предназначенных специально для конкретных механизмов хронической боли, влекущей за собой пластические изменения в центральной нервной системе, вызванные повышенной активностью в ноцицептивных первичных афферентных нервных волокнах. Однако до недавнего времени о метаболических изменениях, лежащих в основе этих очень длительных изменений возбудимости первичных афферентов, связанных с хроническими болевыми состояниями, известно мало.

Кинины являются мощными эндогенными аллогенными пептидами, и их роль в передаче боли широко

обсуждалась [3,4,10,11,22]. После воздействия калликреинов на кининоген и образования кининов последние реализуют свои действия через активацию двух подтипов GPCR, называемых рецепторами B1 и B2 [23]. Брадикинин является ведущим аллогеном и ключевым медиатором воспалительной гипералгезии. Внутримышечное введение брадикинина может вызвать боль и модифицировать восприимчивые поля нейронов дорсального рога к вредным раздражителям [3,4,15]. Таким образом, брадикинин может быть важным фактором возникновения и развития хронической боли.

Известно, что KLK-1 является более широко представленной кининогеназой, чем остальные члены семейства KLKs, и единственным клеточным калликреином с абсолютно специфичной кининогеназной активностью, а также высокоактивным адаптогеном к усиленному протеолизу [11,24]. Его ферментативная деятельность сводится к высвобождению брадикинина из низкомолекулярного кининогена, который, в свою очередь, соединяется со специфическим G-белком поверхностных клеточных рецепторов [3]. Хроническая нейрогенная боль, как показывают результаты настоящего исследования, не вызывала увеличения образования брадикинина в коже интактных самок мышей с перевязанными седальными нервами, так как уровень кининогена регистрировался втрое выше, чем у здоровых мышей (без нейрогенной боли), а KLK-1, напротив, вдвое ниже. Брадикинин является острофазовым полипептидом, поэтому неудивительно, что хроническая боль в исследованные сроки не сопровождалась увеличением его содержания в коже животных. Вместе с тем, повышенное содержание прекалликреина на фоне сниженного уровня KLK-1 свидетельствовало об усилении его синтеза под действием хронической боли.

Рак и иммунные клетки в области расположения опухолевых масс высвобождают несколько нейроиммунных медиаторов, которые взаимодействуют с различными рецепторами на периферических ноцицептивных нервных терминалах для развития аномального выделения и гипервозбудимости. Кроме того, опухоли, растущие вблизи периферических нервов, могут поставить под угрозу целостность нерва, вызывая невропатическое состояние, сопровождающееся постоянной болью, гипералгезией или аллодинией. Оба эти действия опухолей на периферический нерв могут привести к центральной сенсibilизации, что еще больше повысит эффективность ноцицептивной передачи через спинной мозг и восприятие спонтанной и прорывной боли [7]. Брадикинин, как продукт метаболизма ККС, находящийся на первом месте в ряду аллогенов, является одним из важнейших медиаторов воспаления [3,4,10]. Наличие связи между воспалением и раком было предположено еще в начале века [25], а в последнее время воспаление считается признаком рака [26], но конкретная роль иммунных клеток в области опухолей до сих пор полностью не выяснена. Касаясь медиаторной роли кининов, следует отметить полиморфизм их биологического действия и клинических проявлений, возникающих при активации калликреина: они повышают внутрикапиллярное и венозное давление, усиливают экссудацию, стимулируют пролиферацию T-лимфоцитов, продукцию ими лимфокинов, усиливая

ют пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, тем самым стимулируя пролиферацию, наконец, взаимодействуют с ноцирецепторами.

Следует подчеркнуть, что свободные кинины непосредственно вызывают хемотаксис и дегрануляцию лейкоцитов, усиливают синтез простагландинов многими типами клеток, а также высвобождение гистамина из тучных клеток [3,4], что также усиливает болевую реакцию. Агонисты рецептора кинина B1 индуцировали дозозависимую секрецию нейтрофилами KLK1, KLK6, KLK10, KLK13 и KLK14 в культуральную среду [27]. Авторы изучали экспрессию и биорегуляцию KLKs в человеческих нейтрофилах и рецептор B1, с точки зрения, индуцирует ли стимуляция с помощью кининового рецептора B1 их секрецию. Методом проточной цитометрии авторами установлено, что нейтрофилы экспрессируют только KLK1, KLK4, KLK10, KLK13, KLK14 и KLK15. При моделировании меланомы B16/F10 увеличение KLK-14 наблюдали и в коже, и в ткани опухоли мышей основной группы. В исследовании Paterson C.J. et al. [15] найден надежный и неинвазивный метод оценки аллогенных эффектов брадикинина у людей. Авторы смогли разделить несколько различных эффектов брадикинина, включая эффекты агонистов B1- и B2-рецепторов. Учитывая литературные данные и настоящие результаты, увеличение расхода кининогена и количества KLK1 и KLK14 в процессе роста мышинной меланомы B16F10 на фоне хронической нейрогенной боли свидетельствует об увеличении количества свободных кининов как в опухоли, так и в коже, непосредственно не связанной с опухолью, с реализацией их биологических свойств. Tiphaine Delaunay et al. [10] установлены коррелятивные связи экспрессии калликреинов со степенью агрессивности меланомы человека, в частности, клеточной миграцией и глубиной инвазии.

Итак, очевидно, что перевивка меланомы B16F10 на фоне хронической нейрогенной боли вызывала в коже мышей основной группы усиленное образование брадикинина, о чем свидетельствует прогрессивный расход кининогена и KLK-1 в динамике роста меланомы, начиная со второй недели после перевивки опухоли. KLKs имеют различные паттерны экспрессии и физиологическую роль, связанную, в том числе, со злокачественными процессами, такими как регуляция роста клеток, ангиогенез, инвазия и метастазирование [10,16].

Показано, что калликреины и сами поддерживают ангиогенез путем прямого или опосредованного разрушения внеклеточного матрикса [11]. Доказано также, что одновременно возникают перекрестные реакции между известными протеолитическими путями и калликреиновыми каскадами, с акцентом на активацию плазмينا и ее последствия, например, при раке простаты [28]. Ehrenfeld P. et al. [29] показано, что агонисты рецептора B1 действуют как функциональный стимул для секреции KLK-1, события, предшествующего производству кининов и клеточной инвазии. Авторами исследована возможность экспрессии истинных кининов тканевым KLK-1 из клеток рака молочной железы, в дополнение к стимуляции рецептора B1. В этом же исследовании показано, что стимулирование клеток рака молочной железы аналогом брадикинина вызывала высвобождение металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) и увеличивала пролиферацию

клеток. В настоящем исследовании количество KLK-1 в неповрежденной коже возрастало к концу 1 недели после перевивки меланомы B16/F10 на фоне хронической боли с последующим его истощением и накоплением в опухоли с максимумом в конце 3 недели. Правомерно предположение о том, что KLK-1 принимает непосредственное участие в росте меланомы и образовании ее сосудистой сети. Возможно также предположение о том, что опухоль меланомы может «использовать» эндогенные KLK для своего роста, ангиогенеза и прогрессии.

Это предположение подкрепляется динамикой KLK-14 (специфичного для кожи): в неповрежденной коже мышей основной группы его количество устойчиво растет, а в опухоли, увеличившись на 1 неделю, стабилизируется. Еще С.А. Borgoño et al. [13] показано, что KLK14 является прямым участником нескольких направлений прогрессирования опухоли, включая рост, инвазию и ангиогенез. В обзоре Pavlopoulou A. et al. [11] подчеркивается роль калликреинов в развитии различных видов рака: калликреины «вовлечены в разные стадии развития рака и его прогрессии и, как показали испытания PSA (простатический специфический антиген — KLK-3, прим. автора), проявились как важные опухолевые маркеры». Увеличение активности KLK-14 приводит к усилению протеолиза белковых субстратов кожи и непосредственной активации ММП-9, которая разрушает коллаген IV типа и другие компоненты базальной мембраны [30]. Белковые субстраты, которые образуют поверхностный слой кожи, развиваются совместно с их специфическими ферментами (KLK), поскольку последние играют важную роль в обновлении эпидермиса [11].

В обзоре Kontos C.K. et al. [14] изложен современный взгляд на состояние KLKs, как опухолевых маркеров. Авторами подчеркивается, что экспрессия различных KLKs прямо связана с клинико-патологическими параметрами онкологических больных. Несколько KLKs выполняют значительную прогностическую роль, благоприятную или неблагоприятную, при различных злокачественных опухолях, начиная с PSA, который теперь наиболее широко используется, как биомаркер, в клинической практике. Остальные члены семейства KLKs также считаются очень перспективными биомаркерами для индивидуализации терапии рака, особенно для мониторинга и прогнозирования реакции пациента на химиотерапию.

В обзоре Avgeris M., Scorilas A. [17] обобщена роль KLKs в физиологии и патологии человека, особое внимание уделялось раку простаты и кожным заболеваниям. Авторами обсуждались последние достижения в развитии терапии на основе регуляции KLKs. Подчеркивается, что большое количество разнообразных высокоэффективных ингибиторов-регуляторов KLKs, аналогичных эндогенным или с небольшими отличиями, уже синтезировано. Обнадешивающие результаты были задокументированы при использовании вакцин и иммунотерапии на основе KLKs, а также активации зимогенов лекарственных средств, опосредованной KLK. Критическая роль семейства KLKs во многих патологиях человека подчеркивает важность KLK как привлекательных молекулярных мишеней для разработки новых терапевтических средств и схем лечения.

В обзоре Kryza T. et al. [12] всесторонне рассмотрены биохимические особенности тканевых калликреинов, их функциональная роль в канцерогенезе, а также последние разработки и успешность терапии, «управляющей» калликреинами в противодействии прогрессирующему раку. Потенциал семейства KLKs как биомаркеров рака теперь хорошо известен, после демонстрации ассоциации между уровнями KLK3 (PSA) и прогрессией рака предстательной железы.

В настоящем исследовании одновременный рост прекалликреина и кининогена в коже при моделировании нейрогенной боли указывает на радикальную перестройку метаболизма ККС всего пораженного органа в процессе формирования болевого синдрома. Далее, в динамике роста меланомы B16F10 на болевом фоне, в коже количество прекалликреина оставалось высоким с достоверным увеличением к концу наблюдения. В опухоли, начиная с 1 недели, содержание прекалликреина было снижено с достоверным повышением, не достигающим нормы, в последующие сроки наблюдения.

Таким образом, представленные данные доказывают угнетающее влияние хронической нейрогенной боли на процессы адаптации и защиты организма, в котором развивается злокачественная опухоль. Полученные результаты, касающиеся содержания в коже и опухоли исследованных компонентов ККС при росте меланомы B16F10 на фоне нейрогенной боли, могут иметь значение для клиницистов при выяснении молекулярного механизма развития меланомы и ее лечения, а также других онкологических заболеваний, при которых активность KLK повышена. Постоянно растущее число исследований *in vitro* и *in vivo* демонстрирует непосредственное участие KLK в процессах, связанных с раком. Эти соединения теперь счита-

ются ключевыми в регуляции роста раковых клеток, их миграции, инвазии, химиорезистентности и, что важно, в посредничестве между раковыми клетками и другими клеточными популяциями микроокружения опухоли для облегчения прогрессирующего рака. Функциональная роль KLK в развитии рака подчеркивает их потенциал в разработке новых противораковых подходов.

Результаты проведенного исследования должны считаться предварительными, так как необходимо дальнейшее изучение не только специфичных калликреинов, но и кининогенов, и рецепторов брадикинина B1 и B2, а также эндогенных ингибиторов протеолиза и других смежных систем в росте и метастазировании меланомы B16F10 на фоне нейрогенной боли. Понимание роли ККС в генезе этой опухоли может быть полезно для клиницистов, так как должно привести к новым терапевтическим подходам и персонализации лечения.

Выводы

1. Хроническая нейрогенная боль вызывает радикальную перестройку метаболизма ККС в коже интактных мышей, а именно увеличение содержания кининогена, прекалликреина и снижение количества KLK-1.
2. Перевивка меланомы B16F10 на фоне хронической нейрогенной боли сохраняет рост прекалликреина в коже, но увеличивает его расход в ткани опухоли одновременно с активацией KLK-1 (в коже вплоть до истощения) и KLK-14.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. // *Nat Med.* – 2010. – V.16(11). – P. 1258-1266. doi: 10.1038/nm.2231
2. Schweinhardt P, Bushnell M.C. Pain imaging in health and disease—how far have we come? // *J Clin Invest.* – 2010. – V.120(11). – P.3788-97. doi: 10.1172/JCI43498.
3. Falsetta M.L., Foster D.C., Woeller C.F., Pollock S.J., Bonham A.D., Haidaris C.G., Phipps R.P. A Role for Bradykinin Signaling in Chronic Vulvar Pain. // *J Pain.* – 2016. – V.17(11). – P.1183-1197. doi: 10.1016/j.jpain.2016.07.007
4. Maria A.G., Dillenburg-Pilla P, Reis R.I., Floriano E.M., Tefé-Silva C., Ramos S.G., Pesquero J.B., Nahmias C., Costa-Neto C.M. Host kinin B1 receptor plays a protective role against melanoma progression. // *Sci Rep.* – 2016. – V.6. – P.22078. doi: 10.1038/srep22078
5. Luiz A.P., Schroeder S.D., Rae G.A., Calixto J.B., Chichorro J.G. The contribution and interaction of kinin receptors and dinorphin A in the model of neuropathic pain of the trigeminal nerve in mice. // *Neuroscience.* – 2015. – V.300. – P. 189-200. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.015
6. Takeda M., Takehana S, Sekiguchi K., Kubota Y, Shimazu Y. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. // *Int J Mol Sci.* – 2016. – V.17(10). – P. pii: E1702. doi: 10.3390/ijms17101702
7. Schmidt Bryan L., Hamamoto Darry T, Simone D., Wilcox George L. Mechanism of pain in cancer. // *Mol Interv.* – 2010. – V.10 (3). – P.164-178. doi: 10.1124/mi.10.3.7

REFERENCES

1. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med.* 2010;16(11):1258-1266. doi: 10.1038/nm.2231
2. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease—how far have we come? *J Clin Invest.* 2010;120(11):3788-97. doi: 10.1172/JCI43498
3. Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, Pollock SJ, Bonham AD, et al. A Role for Bradykinin Signaling in Chronic Vulvar Pain. *J Pain.* 2016;17(11):1183-1197. doi: 10.1016/j.jpain.2016.07.007
4. Maria AG, Dillenburg-Pilla P, Reis RI, Floriano EM, Tefé-Silva C, et al. Host kinin B1 receptor plays a protective role against melanoma progression. *Sci Rep.* 2016;6:22078. doi: 10.1038/srep22078
5. Luiz AP, Schroeder SD, Rae GA, Calixto JB, Chichorro JG. The contribution and interaction of kinin receptors and dinorphin A in the model of neuropathic pain of the trigeminal nerve in mice. *Neuroscience.* 2015;300:189-200. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.015
6. Takeda M, Takehana S, Sekiguchi K, Kubota Y, Shimazu Y. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):pii:E1702. doi: 10.3390/ijms17101702
7. Schmidt Bryan L, Hamamoto Darry T, Simone D, Wilcox George L. Mechanism of pain in cancer. *Mol Interv.* 2010;10(3):164-178. doi: 10.1124/mi.10.3.7
8. Yang F, Xu Q, Shu B, Tiwari V, He SQ, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptor contributes to suppression of spinal

8. Yang F, Xu Q, Shu B, Tiwari V, He S.Q., Vera-Portocarrero L.P., et al. Activation of cannabinoid CB1 receptor contributes to suppression of spinal nociceptive transmission and inhibition of mechanical hypersensitivity by A β -fiber stimulation. // *Pain*. – 2016. – V.157(11). – P. 2582-2593. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000680
9. Basso L., Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. // *Curr Opin Pharmacol*. – 2017. – V.32. – P.9-15. doi: 10.1016/j.coph.2016.10.002
10. Delaunay T., Deschamps L., Haddada M., Walker F., Soosaipillai A., et al. Aberrant expression of kallikrein-related peptidase 7 is correlated with human melanoma aggressiveness by stimulating cell migration and invasion. // *Mol Oncol*. – 2017. – V.11(10). – P.1330-1347. doi: 10.1002/1878-0261.12103
11. Pavlopoulou A., Pampalakis G., Michalopoulos I., Sotiropoulou G. Evolutionary History of Tissue Kallikreins. // *PLoS One*. – 2010. – V.1(5). – P.e13781. doi: 10.1371/journal.pone.0013781
12. Kryza T., Silva M.L., Loessner D., Heuzé-Vourc'h N., Clements J.A. The kallikrein-related peptidase family: Dysregulation and functions during cancer progression. // *Biochimie*. – 2016. – V.122. – P. 283-99. doi: 10.1016/j.biochi.2015.09.002
13. Borgoño C.A., Michael I.P., Komatsu N., Jayakumar A., Kapadia R., et al. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. // *J Biol Chem*. – 2007. – V.282. – P.3640-52.
14. Kontos C.K., Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs): a gene family of novel cancer biomarkers. // *Clin Chem Lab Med*. – 2012. – V.50(11). – P. 1877-91. Doi: 10.1515/cclm-2012-0247
15. Paterson C.J., Zambreau L., Bennett D., McMahon S.B. Characteristics and mechanisms of pain caused by bradykinin, in humans using iontophoresis. // *Pain*. – 2013. – V.154(6). – P. 782-792. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.003
16. Koumandou V.L., Scorilas A. Evolution of the plasma and tissue kallikreins, and their alternative splicing isoforms. // *PLoS One*. – 2013. – V.8(7). – P.e68074. doi: 10.1371/journal.pone.0068074
17. Avgeris M., Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. // *Expert Opin Ther Targets*. – 2016. – V.20(7). – P.801-18. doi: 10.1517/14728222.2016.1147560
18. Ferreira J., Campos M.M., Peshero J.B., Araujo R.K., Bader M., Calixto J. Evidence of the participation of kinins in Freund-induced adjuvant inflammatory and nociceptive responses in mouse knockout mice of B1 and B2 kin. // *Neuropharmacology*. – 2001. – V. 41(8). – P. 1006-12.
19. Werner M.F., Kassuya C.A., Ferreira J., Zampronio A.R., Calixto J.B., Rae G.A. Mechanisms controlled by peripheral kinin receptors B (1) and B (2) are involved in neuropathic nociception caused by ligation of the spinal nerve in rats. // *Neuropharmacology*. – 2007. – V.53(1). – P.48-57. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.013
20. Dillenburg-Pilla P., Maria A.G., Reis R.I., Floriano E.M., Pereira C., et al. Kinin B1 receptor activation enhances melanoma tumor growth and metastasis. // *PLoS One*. – 2013. – V. 8(5). – P.e64453. doi: 10.1371/journal.pone.0064453
21. Dingemane K.P. B-16 Melanoma Metastasis in Mouse Liver and Lung. // *Inv. Metast.* – 1985. – V.(5). – P.50-60.
22. Huang X., Player M.P. B1 Bradykinin receptor antagonists as potential therapeutic agents for pain. // *J Med Chem*. – 2010. – V.53. – P.5383-5389.
23. Costa R., Motta E.M., Dutra R.C., Magnavaci M.N., Bento A. F., et al. Antinociceptive action of kinase receptor antagonists B 1 and B 2 on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in mice. // *Br J Pharmacol*. – 2011. – V.164 (2b). – P.681-693. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01408.x
24. Tang S.C., Leung J.C., Lai K.N. The kallikrein-kinin system. // *Contribution of Nephrole*. – 2011. – V.170. – P.145-55. doi: 10.1159/000325650
25. nociceptive transmission and inhibition of mechanical hypersensitivity by A β -fiber stimulation. // *Pain*. 2016;157(11):2582-2593. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000680
9. Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. // *Curr Opin Pharmacol*. 2017;32:9-15. doi: 10.1016/j.coph.2016.10.002
10. Delaunay T, Deschamps L, Haddada M, Walker F, Soosaipillai A, et al. Aberrant expression of kallikrein-related peptidase 7 is correlated with human melanoma aggressiveness by stimulating cell migration and invasion. // *Mol Oncol*. 2017;11(10):1330-1347. doi: 10.1002/1878-0261.12103
11. Pavlopoulou A, Pampalakis G, Michalopoulos I, Sotiropoulou G. Evolutionary History of Tissue Kallikreins. // *PLoS One*. 2010;5(11):e13781. doi: 10.1371/journal.pone.0013781
12. Kryza T, Silva ML, Loessner D, Heuzé-Vourc'h N, Clements JA. The kallikrein-related peptidase family: Dysregulation and functions during cancer progression. // *Biochimie*. 2016;122:283-99. doi: 10.1016/j.biochi.2015.09.002
13. Borgoño CA, Michael IP, Komatsu N, Jayakumar A, Kapadia R, et al. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. // *J Biol Chem*. 2007;282:3640-52.
14. Kontos CK, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs): a gene family of novel cancer biomarkers. // *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(11):1877-91. Doi: 10.1515/cclm-2012-0247
15. Paterson CJ, Zambreau L, Bennett D, McMahon SB. Characteristics and mechanisms of pain caused by bradykinin, in humans using iontophoresis. // *Pain*. 2013;154(6):782-792. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.003
16. Koumandou VL, Scorilas A. Evolution of the plasma and tissue kallikreins, and their alternative splicing isoforms. // *PLoS One*. 2013;8(7):e68074
17. Avgeris M, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. // *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(7):801-18. doi: 10.1517/14728222.2016.1147560
18. Ferreira J, Campos MM, Peshero JB, Araujo RK, Bader M, Calixto J. Evidence of the participation of kinins in Freund-induced adjuvant inflammatory and nociceptive responses in mouse knockout mice of B1 and B2 kin. // *Neuropharmacology*. 2001;41(8):1006-12.
19. Werner MF, Kassuya CA, Ferreira J, Zampronio AR, Calixto JB, Rae GA. Mechanisms controlled by peripheral kinin receptors B (1) and B (2) are involved in neuropathic nociception caused by ligation of the spinal nerve in rats. // *Neuropharmacology*. 2007;53(1):48-57. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.013
20. Dillenburg-Pilla P, Maria AG, Reis RI, Floriano EM, Pereira C, et al. Kinin B1 receptor activation enhances melanoma tumor growth and metastasis. // *PLoS One*. 2013;8(5):e64453. doi: 10.1371/journal.pone.0064453
21. Dingemane KP. B-16 Melanoma Metastasis in Mouse Liver and Lung. // *Inv. Metast.* 1985;(5):50-60.
22. Huang X, Player MP. B1 Bradykinin receptor antagonists as potential therapeutic agents for pain. // *J Med Chem*. 2010;53:5383-5389.
23. Costa R, Motta EM, Dutra RC, Magnavaci MN, Bento AF, et al. Antinociceptive action of kinase receptor antagonists B 1 and B 2 on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in mice. // *Br J Pharmacol*. 2011;164(2b):681-693. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01408.x
24. Tang SC, Leung JC, Lai KN. The kallikrein-kinin system. // *Contribution of Nephrole*. 2011;170:145-55. doi: 10.1159/000325650
25. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet*. 2001;(357):539-545. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0

25. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet*. – 2001. – V.(17). – P.539-545 doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0
26. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. // *Cell*. – 2011. – V.144. – P.646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
27. Lizama A.J., Andrade Y., Colivoro P, Sarmiento J, Matus C.E., et al. Expression and bioregulation of the kallikrein-related peptidases family in the human neutrophil. // *Innate Immun*. – 2015. – V.21(6). – P.575-86. doi: 10.1177/1753425914566083
28. Pampalakis G., Sotiropoulou G. Tissue kallikrein proteolytic cascade pathways in normal physiology and cancer. // *Biochim Biophys Acta*. – 2007. – V.1776(1). – P.22-31. doi: 10.1016/j.bbcan.2007.06.001
29. Ehrenfeld P, Manso L, Pavicic M.F, Matus C.E., Borquez C., et al. Bioregulation of kallikrein-related peptidases 6, 10 and 11 by the kinin B₁ receptor in breast cancer cells. // *Anticancer Res*. – 2014. – V.34(12). – P. 6925-38.
30. Menashi S., Fridman R., Desrivieres S., Lu H., Legrand Y., Soria C. Regulation of 92-kDa gelatinase B activity in the extracellular matrix by tissue kallikrein. // *Ann N Y Acad Sci*. – 1994. – V.732(6). – P. 466-8.
26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
27. Lizama AJ, Andrade Y, Colivoro P, Sarmiento J, Matus CE, et al. Expression and bioregulation of the kallikrein-related peptidases family in the human neutrophil. *Innate Immun*. 2015;21(6):575-86. doi: 10.1177/1753425914566083
28. Pampalakis G, Sotiropoulou G. Tissue kallikrein proteolytic cascade pathways in normal physiology and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1776(1):22-31. doi: 10.1016/j.bbcan.2007.06.001
29. Ehrenfeld P, Manso L, Pavicic MF, Matus CE, Borquez C, et al. Bioregulation of kallikrein-related peptidases 6, 10 and 11 by the kinin B₁ receptor in breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2014;34(12):6925-38.
30. Menashi S, Fridman R, Desrivieres S, Lu H, Legrand Y, Soria C. Regulation of 92-kDa gelatinase B activity in the extracellular matrix by tissue kallikrein. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;732(6):466-8

Информация об авторах

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3061-6108. E-mail: onko-sekretar@mail.ru.

Котиева Инга Мовлиевна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3618-6890. E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3972-2452

Козлова Лариса Степановна, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3907-0976.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Погорелова Юлия Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2674-9832

Черярина Наталья Дмитриевна, врач лаборант, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3711-8155

Бликян Марина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Oleg I. Kit, corresponding member. RAS, Doctor of Medicine, Professor, General Director, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3061-6108. E-mail: onko-sekretar@mail.ru

Inga M. Kotieva, PhD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Elena M. Frantsiyants, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director General for Science, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3618-6890. E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Irina V. Kaplieva, PhD, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3972-2452

Larisa S. Kozlova, PhD, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3972-2452

Valeria A. Bandovkina, PhD, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Yulia A. Pogorelova, PhD, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2674-9832

Natalya D. Cheryarina, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3711-8155

Marina V. Blikyan, PhD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 31.01.2018

Принято к печати / Accepted: 07.02.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 611.132.2+611.146.5

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-61-66

Вариантная анатомия венечного синуса и левой нижней диафрагмальной вены в аспекте интервенционной аритмологии

Н.А. Корниенко¹, Е.В. Чаплыгина¹, А.А. Корниенко², О.А. Каплунова¹, С.С. Муканян¹¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучение вариантов строения заслонки венечного синуса и левой нижней диафрагмальной вены в аспекте интервенционной аритмологии. **Материалы и методы:** исследованы 30 препаратов сердец и 120 препаратов вен диафрагмы людей, умерших в возрасте от 22 до 75 лет, и венограммы левой нижней диафрагмальной вены у 30 пациентов обоего пола того же возраста. Используются секционный, препаровочный, инъекционный, морфометрический, ангиографический и вариационно-статистический методы исследования. **Результаты:** анализ результатов, полученных с помощью различных секционных и клинических методов исследования, выявил, что в 13 % случаев возможен альтернативный путь проведения левожелудочкового электрода через левую нижнюю диафрагмальную вену при сердечной ресинхронизирующей терапии. **Выводы:** венечный синус как основной путь имплантации левожелудочкового электрода может быть пригодным для катетеризации у 86 % пациентов, а для 13 % пациентов необходим альтернативный путь для проведения левожелудочкового электрода. Левая нижняя диафрагмальная вена, впадающая в нижнюю полую вену в 60 % случаев, является свободно или условно катетеризируемой и может служить в качестве альтернативного пути для проведения левожелудочкового электрода.

Ключевые слова: заслонка венечного синуса, нижняя диафрагмальная вена.

Для цитирования: Корниенко Н.А., Чаплыгина Е.В., Корниенко А.А., Каплунова О.А., Муканян С.С. Вариантная анатомия венечного синуса и левой нижней диафрагмальной вены в аспекте интервенционной аритмологии. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):61-66. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-61-66

Контакты: Каплунова Ольга Антоновна, kaplunova@bk.ru

Variant anatomy of the coronary sinus and left inferior phrenic vein in the aspect of interventional arhythmology

N.A. Kornienko¹, E.V. Chaplygina¹, A.A. Kornienko², O.A. Kaplunova¹, S.S. Mukanjan¹¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don. Russia²Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don. Russia

Objective: to study the variants of the structure of the coronary sinus valves and the left inferior phrenic vein in the aspect of interventional arhythmology. **Materials and methods:** We studied 30 preparations of hearts and 120 preparations of the veins of the diaphragm of people who died between the ages of 22 and 75 and the left inferior phrenic vein in 30 patients of both sexes of the same age. Sectional, dissection, injection, morphometric, angiographic and statistical methods of investigation were used. **Results:** Analysis of the results obtained with the help of various sectional and clinical methods of investigation revealed that in 13% of cases an alternative way of conducting the left ventricular electrode through the left inferior phrenic vein with cardiac resynchronization therapy is possible. **Conclusions:** Venous sinus as the main pathway for implantation of the left ventricular electrode may be suitable for catheterization in 86% of patients, and for 13% of patients an alternative route for conducting the left ventricular electrode is needed. The left inferior phrenic vein, which flows into the inferior vena cava in 60% of cases, is freely or conditionally catheterized and can serve as an alternative route for conducting the left ventricular electrode.

Keyword: coronary sinus valves, left inferior phrenic vein.

For citation: Kornienko N.A., Chaplygina E.V., Kornienko A.A., Kaplunova O.A., Mukanjan S.S. Variant anatomy of the coronary sinus and left inferior phrenic vein in the aspect of interventional arhythmology. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):61-66. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-61-66

Corresponding author: Olga A. Kaplunova, kaplunova@bk.ru

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы сегодня остаются самыми распространенными среди взрослого населения. Наиболее прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность. Одним из методов лечения хронической сердечной недостаточности является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), которая в настоящее время занимает прочные позиции в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза [1, 2]. СРТ – это стимуляция правого и левого желудочков, синхронизирующая с предсердным ритмом. Стимуляция осуществляется посредством электрокардиостимулятора с тремя электродами [3, 4, 5]. В настоящее время имплантация трех электродов осуществляется трансвенозным доступом. Два из них располагаются в правом предсердии и правом желудочке. Третий электрод, предназначенный для стимуляции левого желудочка, проводится через венечный синус в венозную систему сердца и располагается в одной из ее вен на заднебоковой стенке левого желудочка. Во время имплантации левожелудочкового электрода хирурги нередко сталкиваются с препятствиями нормального хода катетеризации [3]. Среди проблем, связанных с доставкой электродов трансвенозным доступом, одной из частых является непроходимость венечного синуса из-за выраженности его заслонки. Хирургами израильской клиники Barzilai был предложен альтернативный метод имплантации левожелудочкового электрода в анастомоз между левой нижней диафрагмальной и левой перикардодиафрагмальной венами [6]. Поэтому изучение анатомической вариабельности заслонки венечного синуса и левой нижней диафрагмальной вены является весьма актуальным вопросом в современной кардиохирургии. Однако данные о вариабельности заслонки венечного синуса весьма разнообразны [7-9], а имеющиеся данные о вариабельности диафрагмальных вен [10-12] единичные и разноплановые, в них указаны только варианты впадения диафрагмальных вен. Вместе с тем, для проведения эндоваскулярных вмешательств необходимо учитывать не только место впадения диафрагмальных вен, но и диаметр этих вен, используемых при манипуляциях. Это определяет необходимость изучения анатомической вариабельности диафрагмальных вен в аспекте интервенционной аритмологии.

Можно предположить, что заслонка венечного синуса в большинстве случаев является катетеризируемой, а левая нижняя диафрагмальная вена может служить альтернативным путем для проведения левожелудочкового электрода.

Цель исследования: изучение вариантов строения заслонки венечного синуса и левой нижней диафрагмальной вены в аспекте интервенционной аритмологии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро» (зав. к.м.н. Кириченко Ю.Г.), на базе отделения хирургического лечения

сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции кардиохирургического центра «Ростовская областная клиническая больница» (зав. к.м.н. Корниенко А.А.) и на базе кафедры нормальной анатомии РостГМУ (зав. каф. д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В.).

Материалом для секционного исследования явились 30 препаратов сердец и 120 препаратов вен диафрагмы людей, умерших в возрасте от 22 до 75 лет.

Было проведено обследование 30 пациентов обоего пола зрелого и пожилого возрастов (от 22 до 75 лет). Проанализированы венограммы левой нижней диафрагмальной вены (ЛНДВ). Критерием отбора в данную группу обследуемых явилось наличие у них нарушений ритма сердца, которые требовали проведения СРТ. Исключающим фактором из исследования служил перенесенный ранее инфаркт миокарда, наличие ишемической болезни сердца и расширение камер сердца выше установленной возрастной нормы по данным трансторакальной эхокардиоскопии.

У всех обследованных было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Секционный метод. Производили вскрытие полости правого предсердия с помощью разреза по его боковой поверхности, затем визуально оценивали наличие и форму заслонки венечного синуса в соответствии с классификацией Е.Л. Трисветовой, О.А. Юдиной [7], затем измеряли поперечный диаметр устья венечного синуса. Определяли тип заслонок венечного синуса (катетеризируемые и условно катетеризируемые) [13].

Инъекцию вен диафрагмы выполняли окрашенным жидким силиконом. Диаметр ЛНДВ, левой перикардодиафрагмальной вены (ЛПДВ) и анастомоза между ними определяли с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15Х (СССР). Определяли тип пригодных для катетеризации ЛНДВ (свободно катетеризируемые и условно катетеризируемые) [14].

Рентгенографический метод. Венографию ЛНДВ выполняли в ходе стандартной операции по имплантации трехкамерной ресинхронизирующей системы электрокардиостимуляции. Производили катетеризацию и контрастирование нижней полой вены по методу Сельдингера трансфеморальным способом. Пункцировали правую бедренную вену, в которую устанавливали клапаносодержащий катетер bfr. В полость нижнего отдела правого предсердия заводили ангиографический катетер типа amplaz2, который является наиболее универсальным и подходящим. Кончик катетера позиционировали справа налево во фронтальной плоскости, затем постепенно выводили в полость нижней полой вены и проводили в левую нижнюю диафрагмальную вену. Венографическое исследование производили 20-30 мл раствора омнипак, который вводили вручную, с одновременной рентгеноскопической записью на аппарате BV pulsera (Philips, Нидерланды). Изображения записывали в прямой, правой и левой боковых проекциях.

На венограммах в прямой проекции измеряли диаметр ЛНДВ и ДПДВ с помощью программы X-Vizor, за единицу измерения на снимке принимался катетер, диаметр которого был известен.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft, США). При этом использовали модуль описательной статистики и ча-

стотный анализ. При сравнении долей использовали критерий Фишера. Сравнение средних величин выборок осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты

Заслонка венечного синуса была выявлена в 70 % случаев (21 случай). Были определены 3 формы заслонки венечного синуса: полулунная (52,4 %), трабекулярная (33,3

%), перфоративная (14,3 %). Выделены два типа заслонок венечного синуса: катетеризируемые и условно катетеризируемые. Установлено, что катетеризируемые заслонки венечного синуса встречаются в 80 %.

В результате секционного изучения вен диафрагмы определены следующие варианты впадения ЛНДВ: передняя и задняя левые нижние диафрагмальные вены сливаются в общий ствол и впадают в нижнюю полую вену (60 % случаев), общий ствол левых нижних диафрагмаль-

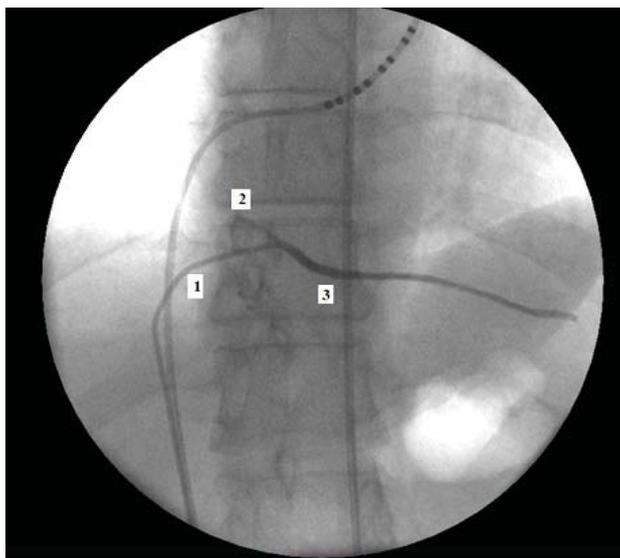


Рисунок 1. Венограмма диафрагмы и перикарда. 1 — нижняя полая вена, 2 — выход контраста из нижней полой вены в правое предсердие, 3 — левая нижняя диафрагмальная вена.
Figure 1. Venogram of diaphragm and pericardium. 1 — inferior vena cava, 2 — contrast output from the inferior vena cava to the right atrium, 3 — left inferior phrenic vein.

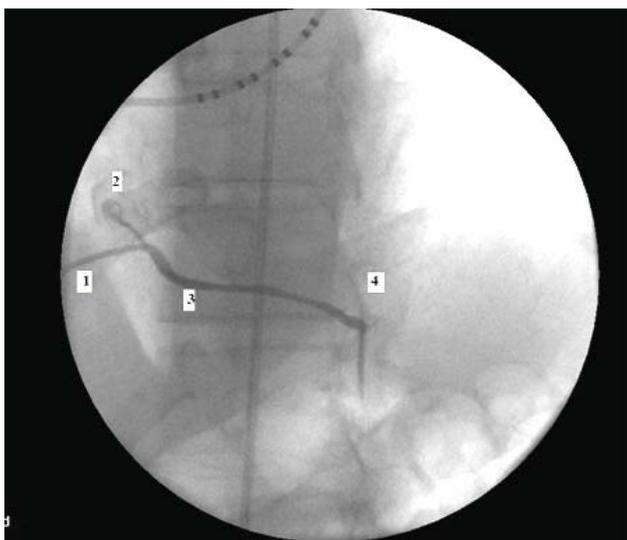


Рисунок 2. Венограмма диафрагмы и перикарда. 1 – нижняя полая вена, 2 – выход контраста из нижней полой вены в правое предсердие, 3 – левая нижняя диафрагмальная вена, 4 – анастомоз между левыми нижней диафрагмальной и перикардиодиафрагмальной венами.

Figure 2. Venogram of diaphragm and pericardium. 1 – inferior vena cava, 2 – contrast output from the inferior vena cava to the right atrium, 3 – left inferior phrenic vein, 4 – anastomosis between the left inferior phrenic and pericardiacophrenic veins.

ных вен впадает в левую печеночную вену (18,75 % случаев), левая нижняя передняя диафрагмальная вена впадает вместе с задней в левую надпочечниковую вену (13,75 % случаев), передняя левая нижняя диафрагмальная вена впадает в левую печеночную вену, а задняя впадает в левую надпочечниковую вену (3,75 % случаев), и, наконец,

передняя левая нижняя диафрагмальная вена впадает в правую надпочечниковую вену (3,75 % случаев).

Определение диаметра вен на препаратах диафрагмы показало следующее: диаметр ЛНДВ был в среднем равен $4,6 \pm 0,2$ мм, ЛПДВ – $1,7 \pm 0,05$ мм и анастомоз между ними – $2,6 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$).

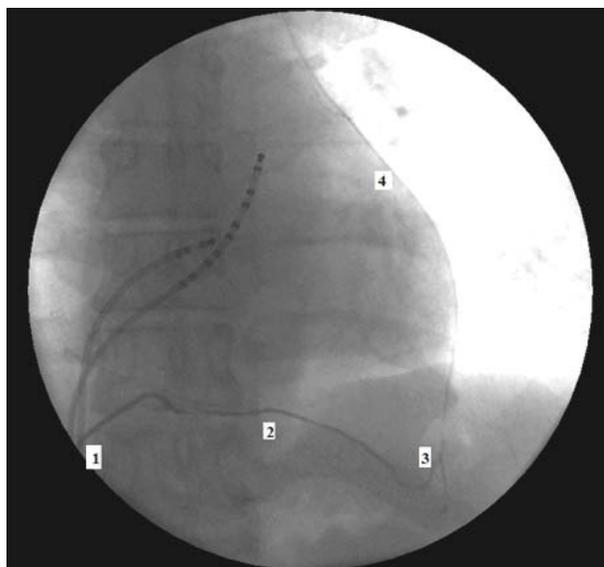


Рисунок 3. Венограмма диафрагмы и перикарда. 1 – нижняя полая вена, 2 – левая нижняя диафрагмальная вена, 3 – анастомоз между левыми нижней диафрагмальной и перикардиодиафрагмальной венами, 4 – левая перикардиодиафрагмальная вена.

Figure 3. Venogram of diaphragm and pericardium. 1 – inferior vena cava, 2 – left inferior phrenic vein, 3 – anastomosis between the left inferior phrenic and pericardiophrenic veins contrast output from the inferior vena cava to the right atrium, 4 – left pericardiophrenic vein.

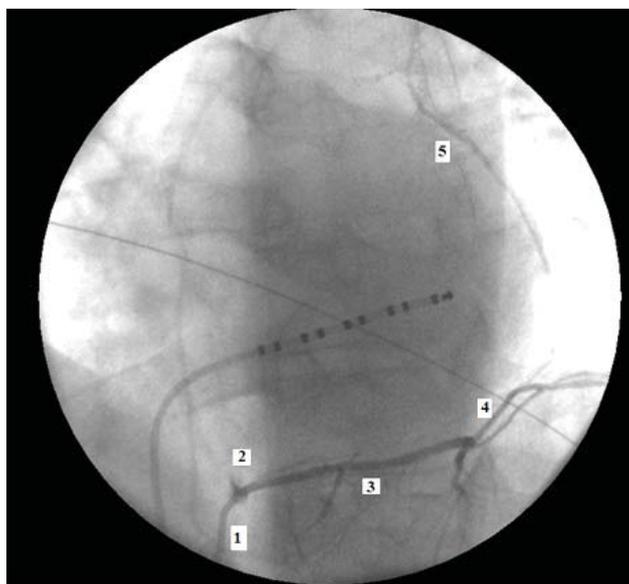


Рисунок 4. Венограмма диафрагмы и перикарда. 1 – нижняя полая вена, 2 – выход контраста из нижней полой вены в правое предсердие, 3 – левая нижняя диафрагмальная вена, 4 – анастомоз между левыми нижней диафрагмальной и перикардиодиафрагмальной венами, 5 – левая перикардиодиафрагмальная вена.

Figure 4. Venogram of diaphragm and pericardium. 1 – inferior vena cava, 2 – contrast output from the inferior vena cava to the right atrium, 3 – left inferior phrenic vein, 4 – anastomosis between the left inferior phrenic and pericardiophrenic veins, 5 – left pericardiophrenic vein.

Определение на венограммах (рис.1-4) диаметра вен показало следующее: диаметр ЛНДВ, в среднем, был равен $5,5 \pm 0,2$ мм, ЛПДВ – $2,6 \pm 0,1$ мм, анастомоза между ними – $1,8 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$).

Левые нижние диафрагмальные вены, впадающие непосредственно в нижнюю полую вену, были разделены на свободно катетерируемые с диаметром от 5 мм и более (36,2 % случаев) и условно катетерируемые с диаметром менее 5 мм (23,7 % случаев).

Обсуждение

При проведении эндоваскулярной электрофизиологической процедуры необходимо оценить форму заслонки венечного синуса и возможность его катетеризации.

Диаметр катетера для проведения имплантации электродов равен 3,3 мм, и для свободного прохождения катетера диаметр венозного сосуда должен быть не менее 5 мм. Если заслонка венечного синуса имеет хотя бы одно отверстие диаметром 5 мм и более, то такая форма анатомического строения заслонки не препятствует катетеризации полости венечного синуса, а его полость является катетерируемой. Если диаметр отверстия в заслонке менее 5 мм, то такой анатомический вариант вызовет значительные затруднения в ходе катетеризации венечного синуса, а полость венечного синуса является условно катетерируемой [13].

Установлено, что заслонки венечного синуса отсутствовали в 30 % случаев (9/30). Их наличие имело место в 70 % случаев (21/30). При этом катетерируемые заслонки венечного синуса встречались в 80 % (17/21) или в 57 % (17/30) от всех наблюдений. Таким образом, в 87 % (26/30) случаев выполнение катетеризации возможно, а для в 13 % (4/30) случаев необходим альтернативный путь для проведения левожелудочкового электрода.

В случае невозможности провести катетер в венечный синус на следующем этапе проведения левожелудоч-

кового электрода, выбирая альтернативные пути, нужно определить пригодность для катетеризации ЛНДВ. Пригодными будут являться только те ЛНДВ, которые впадают в нижнюю полую вену (60 % случаев), и непригодными — когда ЛНДВ впадают в другие вены (40 % случаев).

Наконец, необходимо выяснить степень пригодности для катетеризации ЛНДВ, впадающих в нижнюю полую вену. По данным Е.В. Чаплыгиной с соавт. [14], в 60 % случаев ЛНДВ впадают в нижнюю полую вену, и могут быть пригодными для катетеризации. Такие ЛНДВ подразделяются на свободно катетерируемые с диаметром от 5 мм и более (36,2 % случаев) и условно катетерируемые с диаметром менее 5 мм (23,7 % случаев).

Анализ результатов, полученных с помощью различных секционных и клинических методов исследования, выявил 13 % пациентов, которым необходим альтернативный путь проведения левожелудочкового электрода через ЛНДВ при СРТ.

Выводы

1. Венечный синус как основной путь имплантации левожелудочкового электрода, может быть пригодным для катетеризации у 86 % пациентов, а для 13 % пациентов необходим альтернативный путь для проведения левожелудочкового электрода.
2. Левая нижняя диафрагмальная вена, впадающая в нижнюю полую вену в 60 % случаев, является свободно или условно катетерируемой и может служить в качестве альтернативного пути для проведения левожелудочкового электрода.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревিশвили А.Ш. Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности // *Журнал Сердечная недостаточность*. - 2009. - Т.10. - № 6. - С. 56.
2. Jackson K.P., Steen T. Getting the LV Lead in the Right Spot. // *Netherlands Heart Journal*. - 2016. - V. 24(1). - P. 82-84. doi: 10.1007/s12471-015-0774-6
3. Gibson F., Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. - 2013. - V.110(3). - P. 333-346. doi: 10.1093/bja/aes497
4. Jackson K.P., Hegland D.D., Frazier-Mills C., Piccini J.P., Koontz J.I., et al. Impact of Using a Telescoping-Support Catheter System for Left Ventricular Lead Placement on Implant Success and Procedure Time of Cardiac Resynchronization Therapy. // *Pacing and clinical electrophysiology*. - 2013. - V.36(5). - P. 553-8. doi: 10.1111/pace/ 12103.
5. Khan F.Z., Virdee M.S., Fynn S.P., Dutka D.P. Left Ventricular Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy: where and how? // *EP Europace*. - 2009. - V.11(5). - P.554-561. doi: 10.1093/europace/eup076.
6. Khalameizer V., Pancheva N., Drogenikova T., Penev At., Katz A. Impossible is not an option! Two cases of CRT-d implan-

REFERENCES

1. Revishvili ASh. Resynchronization therapy for chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'*. 2009;10(6):56. (In Russ).
2. Jackson KP, Steen T. Getting the LV Lead in the Right Spot. *Netherlands Heart Journal*. 2016;24(1):82-84. doi: 10.1007/s12471-015-0774-6
3. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(3):333-346. doi: 10.1093/bja/aes497
4. Jackson KP, Hegland DD, Frazier-Mills C, Piccini JP, Koontz JI, et al. Impact of Using a Telescoping-Support Catheter System for Left Ventricular Lead Placement on Implant Success and Procedure Time of Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2013;36(5):553-8. doi: 10.1111/pace/ 12103.
5. Khan FZ, Virdee MS, Fynn SP, Dutka DP. Left Ventricular Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy: where and how? *EP Europace*. 2009;11(5):554-561. doi: 10.1093/europace/eup076.
6. Khalameizer V, Pancheva N, Drogenikova T, Penev At, Katz A. Impossible is not an option! Two cases of CRT-d implantation with collateral left ventricular access in patients

- tation with collateral left ventricular access in patients with coronary sinus obstruction. // *Българска кардиология*. – 2010. – V.XVI (1). – P.16-17.
7. Трисветова Е.Л., Юдина О.А. *Анатомия малых аномалий сердца*. – Минск: Белпринт; 2006.
 8. Duda B., Grzybiak M. Variability of valve configuration in the lumen of the coronary sinus in the adult human hearts. // *Folia Morphol.* – 2000. – V. 59(3). – P.207-209.
 9. Kowalski O., Prokopczuk J., Lenarczyk R., Pruszkowska-Skzep P., Polonski L., Kalarus Z. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therapy. // *Europace*. – 2006. – V.8. – P.367-370. doi: 10.1093/europact/eu1022
 10. Преображенская И.Н. Вены диафрагмы // *Вопросы анатомии и оперативной хирургии*. – Ленинград, 1955. – С.144-148.
 11. Бачинский Ю.С. Артерии диафрагмы человека и их связи с сосудами других органов и тканей // *Врач. дело*. – 1957. – №10. – С. 1047-1052.
 12. Bramante C.T., Westlund R., Weinhaus A. Suitability of the pericardiophrenic veins for phrenic nerve stimulation: an anatomic study. // *Neuromodulation*. – 2011. – V. 14(4). – P.337-341. doi: 10.1111/j.1525-1403/2011/00369.x.
 13. Чаплыгина Е.В., Корниенко Н.А., Каплунова О.А., Корниенко А.А., Муканян С.С. Клиническая анатомия трансвенозных доступов эндокардиальных систем. // *Фундаментальные исследования* – 2013. – № 5. – С.176-179.
 14. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Муканян С.С. Клиническое значение анатомической вариабельности левой нижней диафрагмальной вены. // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2015. – №1. – С.61-64.
- with coronary sinus obstruction. *Българска кардиология*. 2010;XVI(1):16-17.
7. Trisvetova EL, Yudina OA. *Anatomy of small heart anomalies*. Minsk; 2006. (In Russ).
 8. Duda B, Grzybiak M. Variability of valve configuration in the lumen of the coronary sinus in the adult human hearts. *Folia Morphol.* 2000;59(3):207-209.
 9. Kowalski O, Prokopczuk J, Lenarczyk R, Pruszkowska-Skzep P, Polonski L, Kalarus Z. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therapy. *Europace*. 2006;8:367-370. doi: 10.1093/europact/eu1022
 10. Preobrazhenskaya IN. The veins of the diaphragm. In: *Voprosy anatomii i operativnoi khirurgii*. Leningrad; 1955. (In Russ).
 11. Bachinskii YuS. Arteries of the human diaphragm and their connection with the vessels of other organs and tissues. *Vrach. delo*. 1957;(10):1047-1052. (In Russ).
 12. Bramante CT, Westlund R, Weinhaus A. Suitability of the pericardiophrenic veins for phrenic nerve stimulation: an anatomic study. *Neuromodulation*. 2011,14(4):337-341. doi: 10.1111/j.1525-1403/2011/00369.x.
 13. Chaplygina EV, Kornienko NA, Kaplunova OA, Kornienko AA, Mukanjan SS. Clinical anatomy of transvenous endocardial access systems. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(5):176-179. (In Russ).
 14. Chaplygina EV, Kaplunova OA, Mukanjan SS. Clinical value of anatomical variability bottom left phrenic vein. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2015;(1):61-64. (In Russ).

Информация об авторах

Корниенко Наталья Александровна, к.м.н., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0485-5869. E-mail: kornienko80@yandex.ru.

Чаплыгина Елена Викторовна, д.м.н., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2855-42103. E-mail: ev.chaplygina@yandex.ru.

Корниенко Алексей Александрович, к.м.н., Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0485-5869. E-mail: kornienko7575@inbox.ru.

Каплунова Ольга Антониовна, д.м.н., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5860-112X. E-mail: kaplunova@bk.ru.

Муканян Севак Суменович, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6152-230X. E-mail: makroflex88@mail.ru.

Information about the authors

Natalia A. Kornienko, PhD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don. Russia. ORCID: 0000-0003-0485-5869. E-mail: kornienko80@yandex.ru.

Elena V. Chaplygina, MD, PhD, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don. Russia. ORCID: 0000-0002-2855-42103. E-mail: ev.chaplygina@yandex.ru.

Alexey A. Kornienko, PhD, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don. Russia. ORCID: 0000-0003-0485-5869. E-mail: kornienko7575@inbox.ru.

Olga A. Kaplunova, MD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don. Russia. ORCID: 0000-0002-5860-112X. E-mail: kaplunova@bk.ru.

Sevak S. Mukanjan, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don. Russia. ORCID: 0000-0002-6152-230X. E-mail: makroflex88@mail.ru.

Получено / Received: 17.04.2018

Принято к печати / Accepted: 04.05.2018

© Майлян Э.А., 2018
УДК 618.173-097.11/3:575
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-X-X

Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от отдельных полиморфизмов генов VDR, COL1A1, LRP5

Э.А. Майлян

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, Украина

Цель: изучить сывороточные уровни про- и противовоспалительных цитокинов при постменопаузальном остеопорозе и их изменения в зависимости от отдельных полиморфных вариантов генов VDR, COL1A1 и LRP5. **Материалы и методы:** обследовано 180 женщин в постменопаузальном возрасте (60,0±0,77 лет). Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Детекция полиморфизмов 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена VDR, -1997 C>A (rs1107946) и 1546 (6252) G>T (Sp1 S>s, rs1800012) гена COL1A1, 3989 C>T (Ala-1330Val, rs3736228) и 1999 G>A (Val667Met, rs4988321) гена LRP5 осуществлялась методом ПЦР в режиме реального времени. В образцах сыворотки крови при помощи иммуноферментного анализа определялись уровни интерлейкинов (IL) -1β, -4, -6, -8, -10, -17A, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), гамма интерферона (INF-γ), остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL). **Результаты:** женщины с постменопаузальным остеопорозом характеризуются существенным (P<0,05) увеличением концентраций в сыворотке крови IL-1-β, IL-8, IL-17A, TNF-α, RANKL и снижением уровней IL-4, IL-10. У обладателей генотипа GG полиморфизма rs1544410 отмечено (P<0,05) повышение уровней IL-1-β, RANKL, индекса OPG/RANKL и снижение значений IL-10. Женщины с генотипами GT или TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 отличаются (P<0,05) снижением значений IL-10, OPG, индекса OPG/RANKL, а лица, имеющие генотипы CA или AA полиморфизма rs1107946 гена COL1A1, – увеличением уровней IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, RANKL. Для носителей генотипа GA полиморфизма rs4988321 и генотипов CT или TT полиморфизма rs3736228 гена LRP5 установлено снижение концентраций IL-10 (P<0,05). **Заключение:** полученные данные могут быть использованы для разработки индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий для женщин.

Ключевые слова: цитокины, полиморфизмы, остеопороз, женщины, постменопауза.

Для цитирования: Майлян Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от отдельных полиморфизмов генов VDR, COL1A1, LRP5. *Медицинский вестник Юга России.* 2018;9(2):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-X-X

Контакты: Майлян Эдуард Апетнакович, mea095@yandex.ru.

Cytokine levels in postmenopausal women depending on individual VDR, COL1A1, LRP5 gene polymorphisms

E.A. Maylyan

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Objective: to study pro- and anti-inflammatory cytokines serum levels at postmenopausal osteoporosis and their changes depending on separate polymorphic options of VDR, COL1A1 and LRP5 genes. **Materials and methods:** 180 postmenopausal women (60,0±0,77 years) were examined. The osteodensitometry was carried out by dual-energy x-ray absorptiometry method. Detection of 283 A>G (BsmI, rs1544410) polymorphisms of VDR gene, -1997 C>A (rs1107946) and 1546 (6252) G>T (Sp1 S>s, rs1800012) of COL1A1 gene, 3989 C>T (Ala1330Val, rs3736228) and 1999 G>A (Val667Met, rs4988321) of LRP5 gene was carried out by real-time PCR method. Enzyme-linked immunosorbent assay was used for definition of serum levels of interleukin (IL) -1β, -4, -6, -8, -10, -17A, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interferon gamma (INF-γ), osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). **Results:** it was established that women with postmenopausal osteoporosis had (P<0,05) increased serum IL-1-β, IL-8, IL-17A, TNF-α, RANKL concentration and decreased IL-4, IL-10 levels. Patients with GG genotype of rs1544410 polymorphism had also increased (P<0,05) IL-1-β, RANKL levels, OPG/RANKL index and decreased IL-10 values. Women with GT or TT genotypes of rs1800012 polymorphism of COL1A1 gene had (P<0,05) decreased IL-10, OPG values, OPG/RANKL index, but persons with CA or AA genotypes of rs1107946 polymorphism of COL1A1 gene had increased IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, RANKL levels. IL-10 concentration decrease (P<0,05) was established for patients with GA genotype of rs4988321 polymorphism and CT or TT genotypes of rs3736228 polymorphism of LRP5 gene. **Conclusion:** the obtained data reflect important pathogenetic aspects of postmenopausal osteoporosis and can be used for development of individualized treatment-and-prophylactic actions for women.

Keywords: cytokines, polymorphisms, osteoporosis, women, postmenopause.

For citation: Maylyan E.A. Cytokine levels in postmenopausal women depending on individual VDR, COL1A1, LRP5 gene polymorphisms. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):X-X. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-X-X

Corresponding author: Edward A. Maylyan, mea095@yandex.ru.

Введение

Остеопороз (ОП) — это хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, вследствие чего повышается риск возникновения переломов. Наиболее актуальным по распространенности, социальной и экономической значимости является постменопаузальный ОП.

В настоящее время основным объективным подходом в диагностике ОП является определение методом денситометрии минеральной плотности костной ткани, которая существенно зависит от внешних и генетических факторов [1]. Причем вклад генетической составляющей в этиопатогенез заболевания достигает 60-80 % [2–4]. Выполненные исследования показали, что показатели минеральной плотности различных участков скелета у женщин постменопаузального возраста имеют ассоциации с отдельными полиморфизмами генов рецептора витамина D (VDR), 1-альфа цепи коллагена I типа (COL1A1), белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 типа (LRP5). Было установлено, что постменопаузальный ОП в области поясничных позвонков L1-L4 имеет ассоциации с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена VDR [5]. Остеопоротические изменения в зоне проксимальных отделов правого и левого бедра, а также шейк правой и левой бедренных костей реже развиваются у женщин с генотипом CC и чаще у носителей генотипа CA и аллеля A полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 [6]. Увеличенный риск развития постменопаузального ОП характерен для женщин, имеющих генотип GT и аллель T полиморфизма rs1800012 гена COL1A1, тогда как генотип GG данного полиморфизма сочетается с низкой вероятностью формирования заболевания [7]. Кроме того, среди женщин, имеющих ОП поясничных позвонков L1-L4 и левой бедренной кости, увеличена частота регистрации генотипа CT и аллеля T полиморфизма rs3736228, генотипа GA и аллеля A полиморфизма rs4988321 гена LRP5, а среди здоровых женщин чаще регистрируются генотипы CC и GG вышеуказанных полиморфизмов [8].

Последние достижения в изучении патогенеза постменопаузального ОП свидетельствуют о ключевой роли в развитии заболевания иммунных факторов. Обусловленные дефицитом эстрогенов изменения баланса цитокинов у женщин постменопаузального возраста вызывают угнетение остеобластогенеза, увеличение активности и количества остеокластов, что способствует усилению резорбции костной ткани [9, 10]. Учитывая генетическую составляющую в этиопатогенезе ОП и важную роль ци-

токинов в регуляции костного метаболизма, тем не менее, к настоящему времени отсутствуют работы, направленные на исследование особенностей статуса цитокинов у женщин постменопаузального возраста, имеющих различные полиморфные варианты генов VDR, COL1A1 и LRP5.

Цель исследования: изучить сывороточные уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при постменопаузальном остеопорозе, а также их изменения в зависимости от полиморфизмов rs1544410 гена VDR, rs1107946 и rs1800012 гена COL1A1, rs3736228 и rs4988321 гена LRP5.

Материалы и методы

Работа выполнена в Донецком Национальном медицинском университете. Обследованы 180 женщин в постменопаузальном возрасте (60,0±0,77 лет). В исследование не отбирались женщины, принимавшие заместительную гормональную и антиостеопоротическую терапию, глюкокортикостероидные препараты. Исключались также пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Женщинам выполнялась остеоденситометрия поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шейк левой и правой бедренных костей методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Использовались денситометры «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Результаты выражались в виде показателей минеральной плотности кости и T-критерия.

В образцах сыворотки крови женщин определялись уровни интерлейкинов (IL) -1 β , -4, -6, -8, -10, -17A, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), гамма-интерферона (INF- γ), остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL). Исследования выполнялись с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская обл., РФ), «eBiosciences» (San Diego, CA, США), «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, A-1210 Wien, Германия).

Тестирование полиморфизмов 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена VDR, -1997 C>A (rs1107946) и 1546 (6252) G>T (Sp1 S>s, rs1800012) гена COL1A1, 3989 C>T (Ala-1330Val, rs3736228) и 1999 G>A (Val667Met, rs4988321) гена LRP5 осуществляли методом полимеразной цепной

реакции с использованием соответствующих наборов и амплификатора ДТ-96 производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий хи-квадрат (χ^2). В связи с тем что распределение большинства изученных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (m). Для парных сравнений центров независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Статистически значимыми отличия считались при $P < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведения статистического анализа полученных данных была выполнена оценка уровней цитокинов в сыворотке крови женщин в зависимости от состояния их костной системы. Для этого, исходя из результатов остеоденситометрии, все обследованные были распределены в 3 группы – здоровые ($n=37$, показатели T-критерия до $-1,0$ стандартных отклонений от пиковой костной массы), с остеопенией ($n=84$, значения T-критерия ниже $-1,0$ до $-2,5$ стандартных отклонений) и ОП ($n=59$, T-критерий равен $-2,5$ стандартных отклонений и ниже). При этом контрольная группа, группы женщин с остеопенией и ОП существенно не отличались по

возрасту (соответственно $59,0 \pm 1,71$, $60,5 \pm 1,09$ и $60,0 \pm 1,44$ лет, $P > 0,05$) и длительности постменопаузального периода (соответственно $10,0 \pm 1,73$, $10,0 \pm 1,09$ и $12,0 \pm 1,22$ лет, $P > 0,05$).

Установлено, что пациенты с ОП, по сравнению с контрольной группой, характеризовались (табл.1) более высокими значениями в сыворотке крови IL-1- β ($P < 0,001$), IL-8 ($P=0,048$), IL-17A ($P=0,002$), TNF- α ($P=0,031$), RANKL ($P=0,032$) и сниженными уровнями IL-4 ($P=0,027$), IL-10 ($P < 0,001$). Аналогичной направленности различия были выявлены также и между группами женщин с ОП и остеопенией по уровням IL-1- β ($P=0,017$), IL-8 ($P=0,031$), IL-10 ($P=0,018$), IL-17A ($P < 0,001$), TNF- α ($P=0,002$), RANKL ($P=0,023$). Необходимо отметить, что больные остеопенией также отличались от контрольной группы значениями IL-1- β (увеличение, $P=0,004$) и IL-10 (снижение, $P=0,008$).

Наряду с этим не было установлено особенностей трех групп женщин по сывороточным показателям INF- γ и OPG ($P > 0,05$). Кроме того, не было обнаружено различий между выделенными группами и по индексу OPG/RANKL, значения которого у здоровых женщин и пациентов с ОП и остеопенией составил соответственно $28,0 \pm 21,1$, $25,1 \pm 6,65$ и $23,1 \pm 16,6$ ($P > 0,05$).

Для изучения ассоциаций полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 с уровнями цитокинов обследованные женщины были распределены в 2 группы. Отдельно были выделены женщины с генотипом CC ($n=126$), который в ранее выполненных исследованиях обнаруживал связь с низким риском развития ОП [6]. Вторую группу ($n=54$) составили пациенты с генотипом CA ($n=46$) и небольшое

Таблица/ Table 1.

Концентрации цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопению и остеопороз Cytokines serum concentrations in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis.

Показатель Indexes	Уровни показателей (Me \pm m, пг/мл) среди женщин: Indexes level (Me \pm m, pg/ml) among women:			P между группами P between groups
	Здоровых healthy (группа 1) (group 1), n=37	с остеопенией with osteopenia (группа 2) (group 2), n=84	с остеопорозом with osteoporosis (группа 3) (group 3), n=59	
IL-1- β	1,7 \pm 0,29	2,2 \pm 0,20	2,8 \pm 0,18	1-2: 0,004; 1-3: <0,001 2-3: 0,017
IL-4	2,2 \pm 0,40	2,1 \pm 0,15	1,6 \pm 0,19	1-3: 0,027
IL-6	0,4 \pm 0,65	0,9 \pm 0,25	1,3 \pm 0,83	1-3: 0,052
IL-8	5,7 \pm 4,36	8,05 \pm 1,10	10,3 \pm 3,11	1-3: 0,048; 2-3: 0,031
IL-10	4,1 \pm 0,69	3,05 \pm 0,30	2,0 \pm 0,27	1-2: 0,008; 1-3: <0,001 2-3: 0,018
IL-17A	1,4 \pm 0,49	1,65 \pm 0,327	3,0 \pm 0,772	1-3: 0,002; 2-3: <0,001
TNF- α	0,0 \pm 0,50	0,0 \pm 0,26	0,0 \pm 0,70	1-3: 0,031; 2-3: 0,002
INF- γ	9,5 \pm 1,21	8,8 \pm 0,63	9,6 \pm 0,72	-
OPG	74,7 \pm 9,85	73,35 \pm 6,95	94,2 \pm 9,73	-
RANKL	2,5 \pm 0,32	2,6 \pm 0,21	3,3 \pm 0,47	1-3: 0,032; 2-3: 0,023

Таблица/ Table 2.

Концентрации цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена рецептора витамина D (VDR)
Cytokines serum concentrations in postmenopausal women depending on vitamin D receptor gene (VDR) 283 A>G (BsmI, rs1544410) polymorphism genotypes

Показатель <i>Indexes</i>	Уровни показателей (Me±m) среди женщин с генотипами полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена VDR: <i>Indexes level (Me±m) among women with VDR gene 283 A>G (BsmI, rs1544410) polymorphism genotypes:</i>			P между группами <i>P between groups</i>
	AA, n=26 (группа 1) <i>(group 1)</i>	AG, n=84 (группа 2) <i>(group 2)</i>	GG, n=70 (группа 3) <i>(group 3)</i>	
IL-1-β (пг/мл) <i>(pg/ml)</i>	1,95±0,22	2,0±0,14	2,8±0,23	1-3: <0,001 2-3: <0,001
IL-4 (пг/мл) <i>(pg/ml)</i>	1,1±0,24	2,05±0,20	1,85±0,19	1-2: 0,004 1-3: 0,035
IL-8 (пг/мл) <i>(pg/ml)</i>	8,65±5,23	6,8±1,94	11,8±2,21	2-3: 0,012
IL-10 (пг/мл) <i>(pg/ml)</i>	3,1±0,74	3,3±0,35	2,1±0,28	1-3: 0,019 2-3: <0,001
RANKL (пг/мл) <i>(pg/ml)</i>	1,9±0,54	2,4±0,21	3,3±0,36	1-3: <0,001 2-3: <0,001
OPG/RANKL	33,2±16,13	29,6±15,55	17,4±3,07	1-3: 0,009 2-3: <0,001

количество лиц, имеющих генотип AA (n=8). Аналогичным образом были выделены две группы женщин и по полиморфизму rs1800012 гена COL1A1, исходя из того, что увеличенный риск развития постменопаузального ОП имеет связь с генотипом GT и аллелем T, а генотип GG, наоборот, ассоциирован с низкой вероятностью заболевания [7].

Сравнительный анализ женщин с различными вариантами полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 (табл. 3) показал, что лица, имеющие генотипы CA или AA, по сравнению с носителями генотипа CC имели более высокие уровни IL-4 (P=0,006), IL-6 (P=0,023), IL-8 (P=0,023), IL-10 (P=0,012), RANKL (P=0,022). Женщины с генотипами GT или TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 отличались от обладателей генотипа GG сниженными значениями IL-10 (P=0,007), OPG (P=0,013), индекса OPG/RANKL (P=0,042).

Следует отметить, что ни один из вышеуказанных полиморфизмов гена COL1A1 не показал ассоциаций (P>0,05) с показателями IL-1, IL-17A, TNF-α, INF-γ. Не было обнаружено различий и среди женщин в зависимости от полиморфизмов гена LRP5 (табл.4) как по концентрациям вышеуказанных цитокинов, так и ряда других (IL-4, IL-6, IL-8, OPG, RANKL). Вместе с тем, лица с генотипом GA полиморфизма rs4988321 имели более низкие значения IL-10, чем носители генотипа GG (P=0,003). Аналогичное снижение содержания в сыворотке крови IL-10 было определено (P=0,007) и у женщин, имеющих генотипы CT или TT полиморфизма rs3736228.

Обсуждение

Таким образом, выполненные исследования демонстрируют существенные изменения статуса цитокинов

при постменопаузальном ОП, который характеризуется увеличением сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов IL-1-β, IL-8, IL-17A, TNF-α, RANKL и снижением уровней противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли иммунной системы в развитии постменопаузального ОП [9–11]. В настоящее время доказано, что снижение уровня эстрогенов в постменопаузу сопровождается усилением пролиферации и активацией Т-клеток, а также ингибированием их апоптоза. Вследствие этого увеличивается количество активированных Т-лимфоцитов и повышается продукция ими провоспалительных цитокинов. Итогом данных изменений является хроническая стимуляция остеокластов, приводящая к усилению резорбции костной ткани и развитию ОП. В связи с этим считают, что в патогенезе потери костной массы ключевую роль играют иммунные нарушения, а ОП называют хроническим иммуноопосредованным заболеванием [9, 10].

Анализ уровней цитокинов в зависимости от генетических маркеров показал, что те генотипы полиморфизмов генов VDR, COL1A1 и LRP5, которые в ранее выполненных исследованиях показали связь с повышенным риском ОП [5–8], в большинстве своем обнаруживали ассоциации с увеличением концентраций провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных. И это естественно, так как вышеуказанные генотипы (генотип GG полиморфизма BsmI гена VDR и др.) чаще регистрируются именно среди больных ОП.

Вместе с тем необходимо отметить особенности цитокинового статуса женщин с некоторыми полиморфными вариантами изученных генов. Так, была установлена связь полиморфизмов rs3736228 и rs4988321 гена LRP5 с изменением уровней всего лишь одного цитокина (IL-

Таблица/ Table 3
Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста в зависимости от отдельных полиморфизмов гена COL1A1
Cytokines serum concentrations in postmenopausal women depending on some COL1A1 gene polymorphisms

Показатели <i>Indexes</i>	Уровни показателей (Me±m) среди женщин с различными генотипами полиморфизмов гена COL1A1: <i>Indexes level (Me±m) among women with different genotypes of COL1A1 gene polymorphisms:</i>			
	-1997 C>A (rs1107946)		1546 (6252) G>T (Sp1 S>s, rs1800012)	
	CC (n=126)	CA (n=46) + AA (n=8)	P	GG (n=130)
IL-4 (пг/мл) (pg/ml)	1,7±0,14	2,4±0,25	0,006	1,9±0,16
IL-6 (пг/мл) (pg/ml)	0,75±0,36	1,4±0,69	0,023	0,9±0,40
IL-8 (пг/мл) (pg/ml)	7,85±1,66	10,9±2,93	0,023	7,9±1,93
IL-10 (пг/мл) (pg/ml)	2,7±0,27	3,6±0,42	0,012	3,1±0,29
OPG (пг/мл) (pg/ml)	75,4±5,83	84,5±9,53	0,281	85,5±5,88
RANKL(пг/мл) (pg/ml)	2,7±0,21	3,1±0,44	0,022	2,9±0,20
OPG/RANKL	24,4±10,9	26,0±7,59	0,419	28,0±10,2
				GT (n=47) + TT (n=3)
				1,8±0,21
				1,1±0,57
				10,25±1,6
				2,3±0,30
				60,1±8,99
				2,85±0,51
				21,3±10,9
				P
				0,699
				0,791
				0,280
				0,007
				0,013
				0,742
				0,042

Таблица/ Table 4
Концентрации цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста в зависимости от отдельных полиморфизмов гена LRP5
Cytokines serum concentrations in postmenopausal women depending on some LRP5 gene polymorphisms

Показатели <i>Indexes</i>	Уровни показателей (Me±m) среди женщин с различными генотипами полиморфизмов гена LRP5: <i>Indexes level (Me±m) among women with different genotypes of LRP5 gene polymorphisms:</i>			
	1999 G>A (Val667Met, rs4988321)		3989 C>T (Ala1330Val, rs3736228)	
	GG (n=157)	GA (n=23) + AA (n=0)	P	CC (n=125)
IL-4 (пг/мл) (pg/ml)	1,9±0,14	1,7±0,30	0,479	1,8±0,16
IL-6 (пг/мл) (pg/ml)	0,9±0,32	1,3±1,39	0,594	0,8±0,37
IL-8 (пг/мл) (pg/ml)	8,2±1,62	10,0±3,04	0,419	8,2±1,93
IL-10 (пг/мл) (pg/ml)	3,1±0,24	1,7±0,70	0,003	3,1±0,27
OPG (пг/мл) (pg/ml)	80,3±5,54	76,2±9,42	0,530	82,1±6,29
RANKL (пг/мл) (pg/ml)	2,8±0,22	3,1±0,40	0,689	2,8±0,25
OPG/RANKL	25,4±9,05	21,0±7,78	0,589	27,4±10,81
				CT (n=51) + TT (n=4)
				2,2±0,21
				1,0±0,66
				8,9±1,92
				2,2±0,43
				76,2±7,96
				3,0±0,34
				23,6±8,70
				P
				0,287
				0,497
				0,981
				0,007
				0,959
				0,589
				0,650

10), а полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* — только двух цитокинов (IL-10 и OPG). Важно отметить, что достоверные ассоциации концентраций в сыворотке OPG было свойственны только с генотипами полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1*. При этом изменений уровней OPG в зависимости от других изученных полиморфизмов, также как и от состояния костной системы женщин, установлено не было.

К настоящему времени возможные механизмы, которыми можно было бы объяснить связи генотипов полиморфизмов генов *COL1A1* и *LRP5* с изменениями иммунных показателей, остаются неизвестными. Не исключено, что роль данных полиморфизмов в развитии ОП даже и не обусловлена прямым их влиянием на продукцию цитокинов. А выявленные связи с уровнями цитокинов опосредованы другими причинами, обусловленными сложными взаимодействиями в системах «ген-ген», «ген-внешние факторы». Ведь ОП является полигенным заболеванием. В его этиопатогенезе участвуют многие взаимовлияющие друг на друга гены, фенотипические проявления которых реализуются под воздействием широкого спектра внешних факторов (наличие и выраженность дефицита эстрогенов, витамина D и кальция, гиподинамия, курение, расовые различия и т.д.). Подтверждением этому является мнение о том, что мутации в гене *COL1A1*, участвующем в образовании коллагена, являются причиной структурно-функциональных изменений основного компонента соединительной ткани и тем самым способствуют развитию ОП. В частности, одной из таких мутаций является полиморфизм rs1800012 в гене *COL1A1*, который приводит к увеличению соотношения α -1 и α -2 цепей коллагена и, в конечном итоге, к ухудшению костной микроархитектуры и увеличению риска переломов [12, 13].

Известно, что мутации гена *LRP5* могут оказывать непосредственное действие на функцию костных клеток, процессы костеобразования и резорбции костной ткани. Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 типа, который кодируется геном *LRP5*, является важным фактором в реализации сигналов по каноническому Wnt-сигнальному пути [14]. Канонический (β -катенин-зависимый) Wnt-сигнальный путь — один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток, в том числе клеток костной системы. Нарушения Wnt-сигнализации, которые могут быть обусловлены мутациями гена *LRP5*, в сторону увеличения сопровождаются повышением интенсивности костеобразования, а в сторону уменьшения — снижением костной массы и нарушениям скелета [15]. Вместе с этим, необходимо указать на важную роль канонического Wnt-сигнального пути в регуляции не только костных клеток, но и клеток иммунной системы [16]. Исходя из этого, можно предположить, что влияние полиморфизмов гена *LRP5* на риск развития ОП может быть опосредовано и через воздействие на функцию дендритных клеток, лимфоцитов. В том числе показано, что снижение *LRP5*/6-опосредованной сигнализации в дендритных клетках приводит к усилению дифференцировки эффекторных

T-клеток, увеличению производства провоспалительных цитокинов и уменьшению продукции IL-10 [17–19]. Это согласуется с полученными нами результатами, демонстрирующими связь генотипа GA полиморфизма 1999 G>A (Val667Met, rs4988321) и генотипов CT или TT полиморфизма 3989 C>T (Ala1330Val, rs3736228) гена *LRP5* со снижением уровней в сыворотке крови IL-10.

Механизмы, посредством которых мутации гена *VDR*, в том числе полиморфизм BsmI, участвуют в развитии остеопоротических изменений до настоящего остаются дискуссионными. Предполагается, что аллели риска обуславливают снижение экспрессии данного рецептора [15], что сопровождается уменьшением регулирующих эффектов витамина D на клетку. Возникает картина дефицита витамина D даже при его достаточном количестве. Результатом этого является угнетение геномных эффектов витамина, направленных на абсорбцию кальция в эпителии кишечника. Развивается и недостаточность непосредственных механизмов воздействия витамина на клетки костной системы, в том числе остеобласты [20]. Все это может быть важными звеньями патогенеза ОП. Кроме того, страдает и регулирующее действие витамина D на иммунные клетки. К настоящему времени установлена его важная функция в обеспечении иммунного ответа, в том числе в подавлении чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов и повышении образования IL-10 [21]. По всей видимости, наличие генотипа GG полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) сочетается со снижением эффектов витамина D на клетки иммунной системы, что может сопровождаться теми изменениями в цитокиновом балансе, которые были выявлены в нашей работе, а именно увеличением уровней IL-1- β , RANKL, индекса OPG/RANKL и снижением показателей IL-10.

Заключение

Таким образом, установлено, что женщины с постменопаузальным остеопорозом характеризуются существенным ($P<0,05$) увеличением концентраций в сыворотке крови IL-1- β , IL-8, IL-17A, TNF- α , RANKL и снижением уровней IL-4, IL-10. Полиморфные варианты генов *VDR*, *COL1A1* и *LRP5*, которые обнаруживали ассоциации с развитием постменопаузального остеопороза, в большинстве случаев имели аналогичной направленности ассоциации с изменениями уровней вышеуказанных цитокинов. Вместе с тем были обнаружены и особенности цитокинового статуса у женщин в зависимости от генетических полиморфизмов. Полученные данные отражают важные патогенетические аспекты постменопаузального остеопороза, в том числе в зависимости от генетических факторов, и могут быть использованы для разработки индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. // *Eur J Endocrinol.* – 2017. – V.177(2). – P.69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990.
- Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы остеопороза. // *Биомика.* – 2014. – Т. 6. – №1. – С. 24–51.
- Rocha-Braz M.G., Ferraz-de-Souza B. Genetics of osteoporosis: searching for candidate genes for bone fragility. // *Arch Endocrinol Metab.* – 2016. – V. 60(4). – P.391-401. doi: 10.1590/2359-3997000000178.
- Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – V.452(2). – P.287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141
- Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – №4. – С. 32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38
- Майлян Э.А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2017. – Т. 16. – №1. – С. 105-110.
- Майлян Э.А. Полиморфизм Sp1 гена COL1A1 и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2017. – №1. – С. 90-94. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-90-94.
- Майлян Э.А. Ассоциации отдельных полиморфизмов генов LRP5 и IL-6 с постменопаузальным остеопорозом // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2017. – №6. – С. 98-103. doi: 10.20333/2500136-2017-6-98-103.
- Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. // *Curr Med Chem.* – 2016. – V.23(33). – P. 3754-3774.
- Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. // *Curr Pharm Des.* – 2017. – V.23(41). – P.6272-6278. doi: 10.2174/1381612823666170511124459
- Поворозник В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза // *Проблемы остеологии.* – 2013. – Т. 16. – №3. – С. 3-7.
- Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. // *Arch Med Sci.* – 2016. – V.12(2). – P.288-294. doi: 10.5114/aoms.2016.59253
- Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Seyhan M.F., Isbir T., Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. // *Gene.* – 2014. – V.540(2). – P.226-231. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.028
- Lerner U.H., Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. // *J Intern Med.* – 2015. – V.277(6). – P.630-649. doi: 10.1111/joim.12368
- Li W.F., Hou S.X., Yu B., Li M.M., Férec C., Chen J.M. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. // *Hum Genet.* – 2010. – V.127(3). – P.249-285. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z
- Pai S.G., Carneiro B.A., Mota J.M., Costa R., Leite C.A., Barroso-Sousa R. et al. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response. // *J Hematol Oncol.* – 2017. – V.10(1). – P.101. doi: 10.1186/s13045-017-0471-6
- Boudin E, Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990
- Husainova RI, Husnutdinova EK. Genetics of osteoporosis. *Biomika.* 2014;6(1):24–51. (in Russ).
- Rocha-Braz MG, Ferraz-de-Souza B. Genetics of osteoporosis: searching for candidate genes for bone fragility. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4):391-401. doi: 10.1590/2359-3997000000178
- Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141
- Maylyan EA. The influence of vitamin D receptor gene 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016;(4):32-38. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38
- Maylyan EA. Role of COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism in osteoporosis development in skeleton various sites in postmenopausal women. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy.* 2017;16(1):105-110. (In Russ.)
- Maylyan EA. COL1A1 gene Sp1 polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;(1):90-94. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-90-94
- Maylyan EA. Associations between separate LRP5 and IL-6 genes polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Siberian Medical Review.* 2017;(6):98-103. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2017-6-98-103
- Ginaldi L, De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem.* 2016;23(33):3754-3774.
- Liu H, Luo T, Tan J, Li M, Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des.* 2017;23(41):6272-6278. doi: 10.2174/1381612823666170511124459
- Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Maylyan EA. Role of immune factors in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Problems of osteology.* 2013;16(3):3-7. (In Russ.)
- Dytfeld J, Marcinkowska M, Drwęska-Matelska N, Michalak M, Horst-Sikorska W, Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Med Sci.* 2016;12(2): 288-294. doi: 10.5114/aoms.2016.59253
- Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Seyhan MF, Isbir T, Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene.* 2014;540(2):226-231. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.028
- Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med.* 2015;277(6):630-649. doi: 10.1111/joim.12368
- Li WF, Hou SX, Yu B, Li MM, Férec C, Chen JM. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet.* 2010;127(3):249-285. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z
- Pai SG, Carneiro BA, Mota JM, Costa R, Leite CA, Barroso-Sousa R et al. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):101. doi: 10.1186/s13045-017-0471-6
- Fu C, Liang X, Cui W, Ober-Blobaum JL, Vazzana J, Shrikant PA et al. Beta-Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8+ T cells through regulation of IL-10. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:2823-2828. doi: 10.1073/pnas.1414167112

17. Fu C., Liang X., Cui W., Ober-Blobaum J.L., Vazzana J., Shrikant P.A. et al. Beta-Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8+ T cells through regulation of IL-10. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2015. – V.112. – P.2823-2828. doi: 10.1073/pnas.1414167112
18. Hong Y., Manoharan I., Suryawanshi A., Shanmugam A., Swafford D., Ahmad S. et al. Deletion of LRP5 and LRP6 in dendritic cells enhances antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 2015;5(4):e1115941. doi: 10.1080/2162402X.2015.1115941
19. Suryawanshi A., Manoharan I., Hong Y., Swafford D., Majumdar T., Taketo M.M. et al. Canonical WNT signaling in dendritic cells regulates Th1/Th17 responses and suppresses autoimmune neuroinflammation. // *J Immunol*. – 2015. – V.194. – P.3295-3304. doi: 10.4049/jimmunol.1402691
20. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. // *Медицинский вестник Юга России*. – 2017. – №1. – С. 12-20. doi: 10.21886/2219-8075-2017-1
21. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D. // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2014. – №1-2. – С. 19-25.
18. Hong Y, Manoharan I, Suryawanshi A, Shanmugam A, Swafford D, Ahmad S et al. Deletion of LRP5 and LRP6 in dendritic cells enhances antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 2015;5(4):e1115941. doi: 10.1080/2162402X.2015.1115941
19. Suryawanshi A, Manoharan I, Hong Y, Swafford D, Majumdar T, Taketo MM et al. Canonical WNT signaling in dendritic cells regulates Th1/Th17 responses and suppresses autoimmune neuroinflammation. *J Immunol*. 2015;194:3295-3304. doi: 10.4049/jimmunol.1402691
20. Maylyan EA, Reznichenko NA, Maylyan DE. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;(1):12-20. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2017-1
21. Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Maylyan EA. Extraskel-et al Effects of Vitamin D. *Pain. Joints. Spine*. 2014;(1-2):19-25. (In Russ.)

Информация об авторе

Майлян Эдуард Анетнакович – к.м.н., доцент, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького; Донецк, Украина. ORCID 0000-0003-2845-7750. E-mail: mea095@yandex.ru

Information about the author

Edward A. Maylyan – PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. ORCID 0000-0003-2845-7750. E-mail: mea095@yandex.ru

Получено / Received: 20.12.2017

Принято к печати / Accepted: 04.02.2018

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.351-007.253-089.85
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-75-80

Видеоассистированная хирургия ректальных свищей: опыт применения и результаты лечения

П.В. Цыганков, В.С. Грошили, М.И. Султанмурадов, Г.А. Мрыхин, Е.В. Жинжило

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценка эффективности и выявление преимуществ видеоассистированного метода лечения свищей с использованием фистулоскопии в сравнении с традиционными методами хирургического лечения сложных форм хронического парапроктита, транс- и экстрасфинктерных, рецидивных ректальных свищей. **Материалы и методы:** выполнен комплексный анализ результатов хирургического лечения 228-ми пациентам с хроническим парапроктитом, трансфинктерными, экстрасфинктерными, в том числе рецидивными, ректальными свищами, поделенных на три группы (основную и две контрольных) в зависимости от использованных методов хирургического лечения хронического парапроктита. **Результаты:** сравнен результат хирургического лечение параректальных свищей в трех группах исследования. Эффективность лечения оценивали по результатам непосредственного и отдаленного послеоперационного периода. Установлено, что использование видеоассистированного метода лечения свищей с использованием фистулоскопии, исключает наличие в перианальной области обширной послеоперационной раны что значительно уменьшает вероятность ее вторичного инфицирования, травматизацию сфинктера в связи с этим фактически исключает возникновение его недостаточности. Применение видеоассистированного метода лечения свищей позволило снизить число послеоперационных осложнений. **Выводы:** итоговые результаты (92,7 % благоприятных исходов) позволяют рекомендовать видеоассистированный метод лечения свищей для широкого практического внедрения.

Ключевые слова: параректальный свищ, фистулоскопия, рецидивный свищ, VAAFT.

Для цитирования: Цыганков П.В., Грошили В.С., Султанмурадов М.И., Мрыхин Г.А., Жинжило Е.В. Видеоассистированная хирургия ректальных свищей: опыт применения и результаты лечения. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):75-80. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-75-80

Контакты: Грошили Виталий Сергеевич, groshilin@yandex.ru.

Videoassistance treatment of rectum fistulas: the experience and treatment results

P.V. Tsygankov, V.S. Groshilin, M.I. Sultanmuradov, G.A. Mrykhin, E.V. Zhinzhiло

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: Evaluation of the effectiveness and identification of the benefits of a video-assisted fistula treatment method using fistuloscopy, in comparison with traditional methods of surgical treatment of complex forms of chronic paraproctitis, trans- and extrasphincteric, relapsing rectal fistulas. **Materials and methods:** A complex analysis of the results of surgical treatment was carried out in 228 patients with chronic paraproctitis, transsphincteric, ectrasphincteric, including recurrent rectal fistulas, divided into three groups (main and two control), depending on the surgical methods of chronic paraproctitis used. **Results:** the result of surgical treatment of pararectal fistulas in the three study groups was compared. The effectiveness of treatment was assessed by the results of immediate and long-term postoperative period. It has been established that the use of a video-assisted fistula treatment method using fistuloscopy excludes the presence of an extensive postoperative wound in the perianal region, which significantly reduces the likelihood of its secondary infection, and the sphincter trauma, and in fact virtually eliminates its insufficiency. The use of video-assisted method of treatment of fistulas made it possible to reduce the number of postoperative complications. **Conclusions.** The final results (92.7% of favorable outcomes) allow us to recommend a video-assisted treatment for fistulas for wide practical implementation.

Keywords: perianal fistula, fistulaskopy, recurrent fistula, VAAFT.

For citation: *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):75-80. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-75-80

Corresponding author: Vitaly S. Groshilin, groshilin@yandex.ru

Введение

Свищевая форма хронического парапроктита – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в колопроктологии. По данным литературы, в структуре колопроктологических заболеваний ректальные свищи составляют от 15 % до 30 % [1,2]. Более чем у 30 % больных с данной патологией выявляются сложные формы хронического парапроктита. Они характеризуются экстрасфинктерным и высоким трансфинктерным расположением свищевого хода, его ветвлением, наличием дополнительных свищевых ходов и гнойных полостей, а также упорным рецидивирующим течением. Данные профилактических осмотров и обращаемости больных с прямокишечными свищами, указывают, что до 0,5 % лиц трудоспособного возраста страдают данным заболеванием [2,3,4]. Высокие показатели заболеваемости свищами прямой кишки можно объяснить не только поздним обращением больных с острыми формами парапроктита за специализированной помощью, но и нерадикальным лечением больных [5,6,7]. Наличие высоких трансфинктерных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки, осложненных формированием инфильтративных изменений и гнойных полостей в параректальных клетчаточных пространствах, сопровождается непрерывным течением и частыми обострениями воспалительного процесса [8]. Зачастую это вызывает возникновение и развитие тяжелых местных изменений, обуславливающих значительную деформацию анального канала и промежности, рубцовую трансформацию мышц аноректального запирающего аппарата, в результате чего возникает недостаточность запирающего аппарата прямой кишки, в первую очередь, наружного сфинктера. Неудачные исходы оперативного лечения при попытках радикального иссечения свищей сопровождаются значительной травмой компонентов наружного и внутреннего сфинктеров после их интраоперационного повреждения и замещения рубцовой тканью по заживлении ран. Это чревато (помимо дисфункции элементов тазового дна) развитием различной степени выраженности недержания кала и газов. По данным современных авторов [6,7,9], у пациентов с высокими рецидивными трансфинктерными и экстрасфинктерными свищами прямой кишки, риск развития анальной инконтиненции достигает 83 % [1,2,3]. Еще одним осложнением хронического парапроктита является пектенос, данные рубцовые изменения в стенке анального канала приводят к снижению эластичности и рубцовому сужению, вплоть до формирования стриктуры анального канала. Кроме того, длительное течение заболевания может привести к иммунодепрессии, значительному ухудшению общего состояния больного и снижению качества жизни на фоне вялотекущего хронического гнойного воспаления.

Радикальным методом лечения больных со свищами прямой кишки является только хирургическое вмешательство. К настоящему времени опубликовано более 100 методов оперативного лечения больных с хроническим парапроктитом, свищами прямой кишки. Наличие большого числа известных и вновь предлагаемых способов свидетельствует об неудовлетворенности хирургов результатами лечения сложных транс- и экстрасфинктерных ректальных свищей, а также об отсутствии унифициро-

ванных комплексных подходов к выбору метода операции. Большинство авторов констатируют необходимость улучшения результатов лечения осложненных форм парапроктита [1,4,8,10]. Разработка дифференцированного алгоритма выбора метода лечения хронического парапроктита и обоснование способов лечения высоких сложных полных экстра- и трансфинктерных свищей позволит значительно улучшить отдаленные результаты.

При рецидивных высоких трансфинктерных и экстрасфинктерных свищах прямой кишки в хирургии чаще всего используют четыре основных вида оперативного вмешательства: иссечение свища с ушиванием его культи в промежностной ране с задней дозированной сфинктеротомией (метод А.Н. Рыжиха, в двух вариантах); иссечение свища с пластическим перемещением слизистой оболочки анального канала; иссечение свища с ушиванием сфинктера; иссечение свища с проведением лигатуры. Лигатурный способ, иссечение свища с ушиванием сфинктера, а также операции по методу А.Н. Рыжиха имеют высокий риск развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера при недостаточной радикальности и длительных сроках лечения. После иссечения свища с пластическим перемещением слизистой оболочки анального канала сохраняется высокая вероятность ретракции либо некроза низведенного участка вследствие нарушения микроциркуляции в лоскуте при рубцовом процессе в анальном канале. Кроме того, при неадекватном сращении перемещенного лоскута слизистой с подлежащими рубцово-измененными тканями стенки анального канала повышается риск несостоятельности пластики внутреннего отверстия и, следовательно, рецидива свища. Выраженный рубцовый процесс в периаанальной области, множественные свищи и гнойные полости не позволяют радикально удалить патологически измененные ткани из-за трудностей при закрытии раневого дефекта [1,2,3,6,9]. Следовательно, описанные выше способы оперативного вмешательства не предусматривают адекватного закрытия и реваскуляризации остаточной полости, стенки прямой кишки и раневого дефекта.

Таким образом, внедрение новых эффективных оперативных вмешательств у больных со свищами прямой кишки, особенно, с рецидивирующим их течением, представляется в настоящее время весьма актуальной задачей хирургии.

Цель исследования: оценка эффективности и выявление преимуществ видеоассистированного метода лечения свищей с использованием фистулоскопии в сравнении с традиционными методами хирургического лечения сложных форм хронического парапроктита, транс- и экстрасфинктерных, рецидивных ректальных свищей.

Материал и методы

Исследование является проспективным, нерандомизированным, поисковым. В хирургическом отделении клиники ГМУ в период с 2012 по 2017 гг. пролечены 228 пациентов хроническим парапроктитом, трансфинктерными, экстрасфинктерными, в том числе рецидивными ректальными свищами (156 мужчин (67,8 %) и 72 женщины (31,2 %)). Средний возраст мужчин составил, $31,5 \pm 7,9$ лет, средний возраст — женщин $47,1 \pm 9,4$ года. По длительности заболевания пациенты распределились следу-

ющим образом: менее 6 месяцев — 26 пациентов (11,4 %), от 6 месяцев до 1 года — у 86 (37,7 %), от 1 до 3 лет — у 46 (20,2 %), от 3 до 5 лет — 45 (19,7 %), более 5 лет — 25 больных (11 %). Критерием исключения из исследования были: наличие у пациентов интрасфинктерных параректальных свищей; фистул, обусловленных специфическими заболеваниями; новообразований прямой кишки (в том числе, больные, радикально оперированные по поводу рака), ВЗК.

Пациентов с трансфинктерными свищами было 34 человека (14,9 % в общем пуле) из них рецидивных 5 (2,2 %), экстрасфинктерными свищами I степени сложности — 24 (10,5 %), из них рецидивных — 6 (2,6 %), экстрасфинктерными свищами II степени сложности — 29 (12,7 %) из них рецидивных — 6 (2,6 %), с экстрасфинктерными свищами III степени сложности — 96 (42,1 %), из них рецидивных свищей — 17 (7,4 %), с экстрасфинктерными свищами IV степени сложности — 45 (19,7 %), из них рецидивных — 11 (4,8 %). С сочетанной патологией анального канала, потребовавшей проведения симультанной оперативной коррекции — 51 пациент (22,4 %). Хронический геморрой III-IV стадии выявлен у 21 пациента (геморроидэктомия), хроническая анальная трещина 27 пациентов (иссечение анальной трещины, при необходимости анопластика или дозированная дилатация анального канала), аденоматозные полипы анального канала - 3 наблюдения (полипэктомия). Объем хирургического лечения определялся видом свища и длительностью заболевания и соответствовал рекомендациям «Ассоциации колопроктологов России», при соблюдении в основной группе принципов технологии Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT, Carl Storz, Германия) видеоассистированного лечения полных ректальных свищей при помощи фистулоскопии. Все 228 пациентов, соответствующие критериям исследования, составили три группы (основную и две контрольных) в зависимости от использованных методов хирургического лечения хронического парапроктита, сложных транс- и экстрасфинктерных, рецидивных ректальных свищей. Основную группу сформировали 55 больных (24,1 %), которым применен видеоассистированный метод лечения свищей с использованием фистулоскопии, в первой контрольной группе 89 пациентам (39,1 %) выполнено иссечение свища с ликвидацией внутреннего отверстия, ушиванием его культи в промежностной ране (в том числе, по методу Рыжих), во второй контрольной группе 84 пациентам (36,9 %) выполнено радикальное иссечение свища с сегментарной проктопластикой (перемещением П-образного слизисто-мышечного или полнослойного лоскута прямой кишки и его фиксацией в анальном канале).

Эффективность лечения оценивали по результатам непосредственного и отдаленного послеоперационного периода. Результаты оценивали как «хорошие» при стойком выздоровлении и отсутствии послеоперационных осложнений и возврата жалоб. «Удовлетворительными» считали клинические исходы при отдельных осложнениях, полностью купированных консервативно, либо выявлении вторичной слабости сфинктеров (по данным послеоперационной аноректальной манометрии) без каких-либо клинических проявлений недержания. К неудовлетворительным результатам следует отнести рецидивы заболевания, потребовавшие повторного опе-

ративного лечения, а также осложнения, некупируемые консервативными мерами. Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ статистического анализа STATISTICA 6.0. (StatSoft). Использованы методы описательной статистики с определением средних значений, среднеквадратического отклонения и стандартной ошибки среднего. При сравнении групп по количественным признакам использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости считали достоверным при $p < 0,05$. Сроки послеоперационного мониторинга — 12 месяцев.

Результаты

Итоги лечения показали, что применение видеоассистированного метода с использованием фистулоскопии, помимо лечебного этапа, имеет важное диагностическое значение, повлиявшее на интраоперационную тактику. При помощи фистулоскопии удавалось четко топически выявлять внутреннее отверстие свищевого хода, ответвления свища и слепо заканчивающиеся остаточные полости, метод позволил скорректировать дооперационные диагностические неточности в топографии и сложности хода свищей. Лечебный этап по мере наработки клинического опыта применения методики VAAFT обязательно включал электрокоагуляцию стенок свищевого хода, удаление некротических тканей при помощи специальной заостренной щеточки, прошивание внутреннего отверстия свища, герметизацию остаточного канала биоклеем.

Ниже в таблице представлено окончательное послеоперационное распределение пациентов по степени сложности свищей в группах исследования (табл. 1).

Следует отметить, что использование видеоассистированного метода лечения свищей с использованием фистулоскопии, примененное в основной группе исключает наличие в перианальной области обширной послеоперационной раны, что значительно уменьшает вероятность ее вторичного инфицирования, травматизацию сфинктера в связи с этим фактически исключает возникновение недостаточности последнего. Немаловажно является отсутствие потребности в назначаемой в послеоперационном периоде антибактериальной терапии. Если в контрольных группах антибактериальная терапия назначалась во всех случаях, то в основной группе проведена только 2 пациентам при появлении воспалительных изменений в проекции наружного свищевого отверстия.

При анализе длительности введения анальгетиков, продолжительности гипертермии, сроков нормализации анализов крови, послеоперационного койко-дня ($5,23 \pm 2,4$ в основной группе, против $12,7 \pm 3,1$ дня в первой контрольной группе и $13,21 \pm 4,0$ дней во второй контрольной группе), наилучшие результаты получены по интерпретируемым критериям в основной группе.

Показательны результаты лечения с учетом всех осложнений, включая отдаленные сроки. Общее число осложнений в основной группе клинических наблюдений составило 4 наблюдения (7,3 %), а в первой контрольной группе 30 (33,7 %), во второй контрольной группе — 23 (27,4 %). Удельный вес осложнений, в том числе, связанных с последующим рецидивом свищей, составил в ос-

Таблица/ Table 1.

Распределение пациентов по степени сложности свищей в группах исследования
The distribution of patients according to the degree of complexity of the fistula in the study groups

Группы клинических наблюдений/ <i>Clinical observation groups</i>	Основная группа, <i>basic group,</i> n=55	I контрольная группа, <i>I test group</i> n=89	II контрольная группа, <i>I test group</i> n=84
Свищи по отношению к сфинктеру <i>Fistula in relation to the sphincter</i>			
Трансфинктерные свищи <i>Transsphincteric fistula</i>	6 (10,9%), из них 2 рецидивных 6 (10,9%), among them 2 recurrent	16 (18%), из них 2 рецидивных 16 (18%), among them 2 recurrent	12 (14,3%), из них 1 рецидивных 12 (14,3%), among them 1 recurrent
Экстрасфинктерные свищи I степени сложности <i>Extrasphincter fistula I degree of difficulty</i>	6 (10,9%), из них 2 рецидивных 6 (10,9%), among them 2 recurrent	7 (7,9%), из них 2 рецидивных 7 (7,9%), among them 2 recurrent	11 (13,1%), из них 2 рецидивных 11 (13,1%), among them 2 recurrent
Экстрасфинктерные свищи II степени сложности <i>Extrasphincter fistula II degree of difficulty</i>	7 (12,7%), из них 2 рецидивных 7 (12,7%), among them 2 recurrent	13 (14,6%), из них 2 рецидивных 13 (14,6%), among them 2 recurrent	9 (10,7%), из них 2 рецидивных 9 (10,7%), among them 2 recurrent
Экстрасфинктерные свищи III степени сложности <i>Extrasphincter fistula III degree of difficulty</i>	23 (41,9%), из них 4 рецидивных 23 (41,9%), among them 4 recurrent	39 (43,8%), из них 8 рецидивных 39 (43,8%), among them 8 recurrent	34 (40,5%), из них 5 рецидивных 34 (40,5%), among them 5 recurrent
Экстрасфинктерные свищи IV степени сложности <i>Extrasphincter fistula IV degree of difficulty</i>	13 (23,6%), из них 3 рецидивных 13 (23,6%), among them 3 recurrent	14 (15,7%), из них 4 рецидивных 14 (15,7%), among them 4 recurrent	18 (21,4%), из них 4 рецидивных 18 (21,4%), among them 4 recurrent
Total recurrent fistula	13(23,6%)	18 (20,2%)	14 (16,7%)

новой группе — 4 (7,2 %). При этом, 1 рецидивный свищ в последствии «закрылся» консервативно, в 3-х случаях потребовалось повторное оперативное лечение в условиях стационара. Удельный вес осложнений представлен в диаграммах (рис 1, А-В).

В первой контрольной группе число наблюдений с осложненным течением послеоперационного периода – 30 (33,7 %), в том числе 13 ранних послеоперационных осложнений (2 кровотечения, 1 перианальный абсцесс, в 10 случаях отмечались воспалительные инфильтраты и нагноение операционных ран и 17 рецидивов и отдаленных осложнений; у 14 пациентов – рецидив заболелания, потребовавший повторного оперативного лечения, в 3-х случаях отмечалась недостаточность анального сфинктера, подтвержденная манометрически. Во второй контрольной группе зарегистрировано 23 наблюдения осложненного течения послеоперационного периода (27,4 %), в том числе 12 ранних послеоперационных осложнений (у 1 пациента – кровотечение, 6 явлений ректракции (либо очагового некроза) низведенного при проктопластике лоскута, 5 наблюдений – воспалительных инфильтратов и нагноения послеоперационных ран, не повлекшего рецидива) и 11 отдаленных неудовлетворительных исходов (9 рецидивов заболелания, потребовавших повторного оперативного лечения, в 2-х случаях отмечалась недостаточность анального сфинктера I степени). В итоге, хорошие результаты при отсутствии жа-

лоб в отдаленные сроки, получены у 51 пациентов основной клинической группы (92,7 %), у 59 пациентов первой контрольной группы (66,3 %) и у 61 пациентов второй контрольной группы (72,6 %). Удовлетворительные, при купировании осложнений – у 1 пациента основной группы (1,8 %), 13 больных первой контрольной группы (14,6 %) и 12 больных второй контрольной группы (14,2 %). Количество неудовлетворительных результатов в основной группе – 3 пациента (5,5 %), в первой контрольной группе – 17 (19,1 %) больных и 11 пациентов (13,1 %) – во второй контрольной группе.

Обсуждение

Применение методики видеоассистированного малоинвазивного лечения (VAAFT) при сложных и рецидивных ректальных свищах показало значимые преимущества перед традиционными методиками, о чем свидетельствуют стабильные положительные результаты при минимальном числе осложнений. Метод подтвердил высокую клиническую эффективность при высокой безопасности, достигаемой за счет минимальной травматичности. При рецидивных и сложных экстрасфинктерных свищах максимален риск травматического повреждения ранее дискредитированных и зачастую поврежденных компонентов запирающего аппарата прямой кишки, что создает высокую вероятность развития недоста-

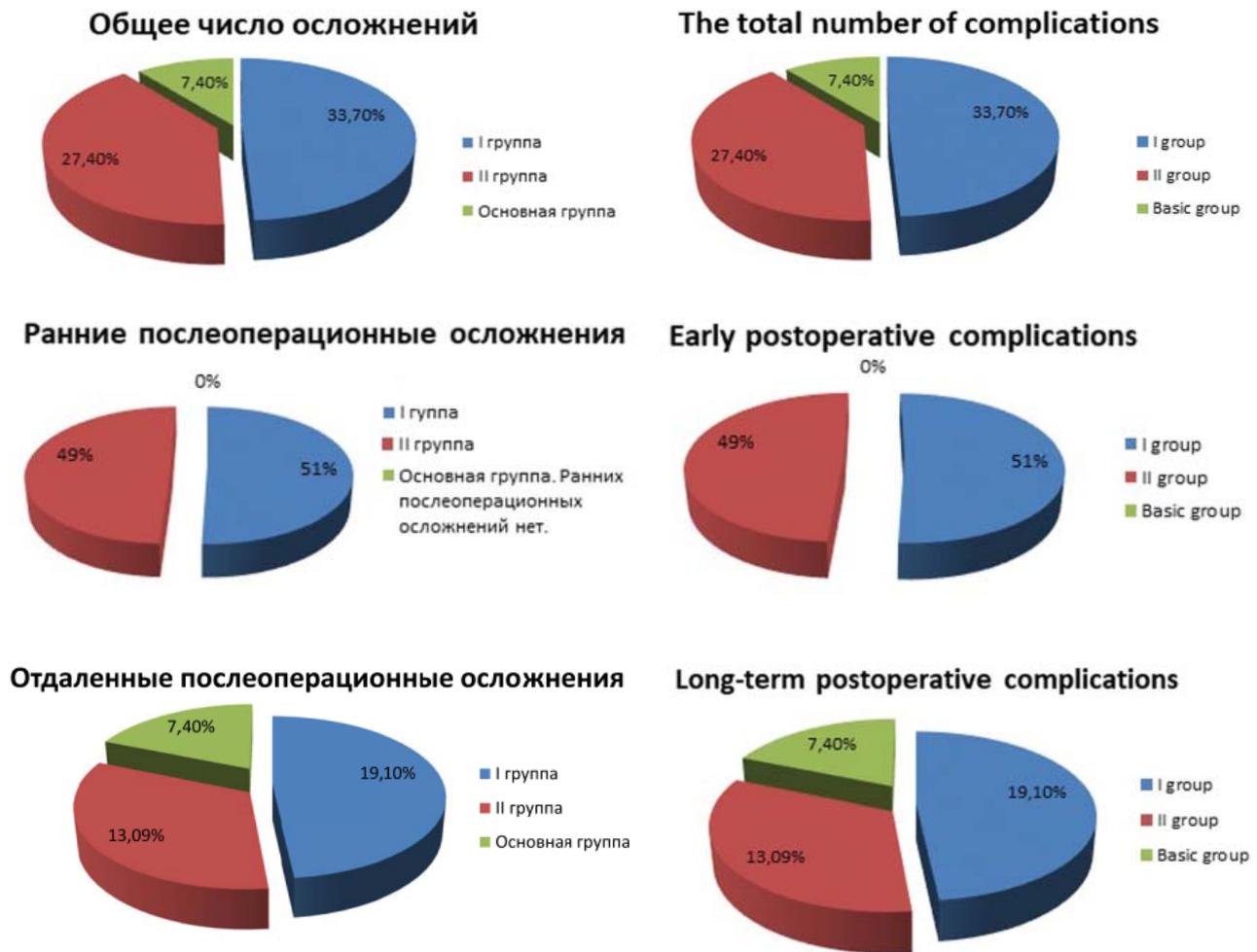


Рисунок 1. / Figure 1.

точности сфинктерного аппарата и, как следствие, инконтиненции. В основной группе исследования за счет применения методики VAAFT этих осложнений удалось избежать, минимизировав их риск.

Заключение

Наилучшие отдалённые результаты получены среди больных основной группы (92,7 % – хорошие, 1,8 % – удовлетворительные, 5,5 % – неудовлетворительные, по сравнению с результатами в первой контрольной (66,3 % – хорошие, 14,6 % – удовлетворительные, 19,1 % – неудовлет-

ворительные) и во второй контрольной группе (72,6 % – хорошие, 14,2 % – удовлетворительные, 13,1 % – неудовлетворительные). Приведенные результаты достигнуты в основной группе, благодаря применению модифицированной технологии VAAFT и методик фистулоскопии, позволяющих достоверно снизить вероятность ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Представленные данные позволяют рекомендовать видеоассистированный метод лечения свищей с использованием фистулоскопии для применения в клинической практике при сложных транс- и экстрасфинктерных, а также рецидивных свищах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эктон В.Н., Попов Р.В., Воллис Е.А. Возможности улучшения результатов хирургического лечения прямокишечных свищей с использованием фибринового клея // *Колоректология*. - 2013. - Т. 44,(2). - С.44-50.
2. Song K.H. New Techniques for Treating and Anal Fistula. // *J. Korean Soc. Coloproctol.* - 2012. - Vol. 28, № 1. - P. 7-12. doi: 10.3393/jksc.2012.28.1.7

REFERENCES

1. Ektov VN, Popov RV, Vollis EA. Fibrin glue as an option for improvement of surgical treatment of fistula-in-ano. *Koloproktologiya*. 2013;44(2):44-50. (in Russ.)
2. Song KH. New Techniques for Treating and Anal Fistula. *J. Korean Soc. Coloproctol.* 2012;28(1):7-12. doi: 10.3393/jksc.2012.28.1.7
3. Frolov SA, Kuz'minov AM, Korolik VY, Minbaev ST,

3. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Богормистров И.С., Черножукова М.О. Методы лечения свищей прямой кишки с применением биопластических материалов. // *Колонпроктология*. - 2017. - S3 (61) . - С.42а-43.
4. Малюгин А.В., Малюгин В.С., Линченко В.И., Халин Д.А. Сравнительная оценка хирургического лечения экстрафинктерных свищей прямой кишки // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. - 2013. Т. 8, №2 - С. 34-36.
5. Слепых Н.В., Ильканич А.Я. Фистулоскопия при лечении свищей прямой кишки // *Колонпроктология*. - 2016. - S1. - С.41а.
6. Meinerо P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. // *Techniques in Coloproctology*. - 2011. - Vol. 15, № 4. - P. 417-422. doi: 10.1007/s10151-011-0769-2
7. Stazi A., Giarratano G., Mazzy M., Chini C. Sphincter-saving treatment of recurrent complex anal fistula with Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT): a prospective study. // *Colorectal Disease*. - 2014. - Vol.16(3). - P.4.
8. Грошили В.С., Султанмурадов М.И., Московченко А.Н., Петренко Н.А. Современные аспекты профилактики осложнений после обструктивных резекций дистальных отделов толстой кишки // *Фундаментальные исследования*. - 2013. - №. 9-1. - С.24-27.
9. Габитов С.Г., Шодиев Н.А. Модифицированный видеоассистированный метод лечения свищей прямой кишки // *Колонпроктология*. - 2014. - S3. - С.17-18.
10. Chivate SD. Commenton Meinerоand Mori: Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): anovel sphincter-saving procedure to repair complex anal fistulas.// *Tech Coloproctol*. - 2012. - Vol.16(6). - P.465-466. DOI:10.1007/s10151-012-0873-y.
- Bogormistrov IS, Chernozhukova MO. Metody lecheniya svishchey pryamoj kishki s primeneniem bioplasticheskikh materialov. *Koloproktologiya*. 2017;S3(61):42a-43. (in Russ.)
4. Malyugin AV, Malyugin VS, Linchenko VI, Halin DA. Comparative assessment of surgical treatment of rectal extrasphincter anal fistula. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013;8(2):34-36. (in Russ.)
5. Slepikh NV, Il'kanich AY. Fistuloskopiya pri lechenii svishchey pryamykh kishki. *Koloproktologiya*. 2016;S1:41a.
6. Meinerо P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Techniques in Coloproctology*. 2011;15(4):417-422. doi: 10.1007/s10151-011-0769-2
7. Stazi A, Giarratano G, Mazzy M, Chini C. Sphincter-saving treatment of recurrent complex anal fistula with Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT): a prospective study. *Colorectal Disease*. 2014;16(3):4.
8. Groshilin VS, Sulanmuradov MI, Moskovchenko AN, Petrenko NA. Modern aspects prevention of complications after obstructive resection of the distal colon. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013;9-1:24-27. (in Russ.)
9. Gabibov SG, Shodiyev NA. Modifitsirovanny videoassistirovanny metod lecheniya svishchey pryamoj kishki. *Koloproktologiya*. 2014;S3:17-18. (in Russ.)
10. ChivateSD. Commenton Meinerоand Mori: Video-assisted anal fistulatreatment (VAAFT): anovel sphincter-saving procedure to repair complex anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2012;16(6):465-466. doi: 10.1007/s10151-012-0873-y.

Информация об авторах

Цыганков Петр Владимирович, проректор по лечебной работе, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: tsygankov_pv@rostgmu.ru

Грошили Виталий Сергеевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: groshilin@yandex.ru.

Султанмурадов Магомедрасул Ибрагимович, к.м.н. ассистент кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sultanmuradov2012@yandex.ru

Мрыхин Глеб Александрович, к.м.н. ассистент кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: mryhin.gleb@yandex.ru.

Жинжило Екатерина Владимировна, ординатор кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ekaterina.zhinzhilo@yandex.ru.

Information about the authors

Pyotr V. Tsygankov, Vice-rector for medical Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: tsygankov_pv@rostgmu.ru

Vitaly S. Groshilin, MD, head of the Department of surgical diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: groshilin@yandex.ru

Magomedrasul I. Sultanmuradov, assistant of the Department of surgical diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sultanmuradov2012@yandex.ru

Gleb A. Mrykhin, assistant of the Department of surgical diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mryhin.gleb@yandex.ru

Ekaterina V. Zhinzhiro, resident physician of the Department of surgical diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ekaterina.zhinzhilo@yandex.ru

Получено / Received: 16.03.2018

Принято к печати / Accepted: 17.04.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 614.8:615.835.3

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-81-87

Оптимизация психической работоспособности специалистов опасных профессий посредством гипоксической терапии

Д.В. Шатов¹, Н.В. Кочубейник¹, С.М. Грошилин¹, В.Н. Скляр¹, Ю.Е. Барачевский²,
С.Н. Линченко³, С.Г. Афондинов¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

³Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: обоснование использования нормобарической гипоксической терапии (НГТ) для восстановления психической работоспособности специалистов опасных профессий. **Материалы и методы:** обследовано 26 мужчин в возрасте 25-37 лет, относящихся к специалистам опасных профессий и имеющих признаки непатологических невротических проявлений и снижения умственной работоспособности. У 14 человек (основная группа — ОГ) проведена медико-психологическая реабилитация (МПР) с включением НГТ: 12 процедур 2-часового пребывания в помещении с содержанием O₂ 17-15 %. У остальных 12 человек (группа сравнения — ГС) проведены аналогичные мероприятия МПР, а НГТ имитировалась. Для оценки психоэмоционального статуса и умственной работоспособности применяли тесты «Самочувствие, активность, настроение» (САН), «Реактивная тревога» (РТ), «Устный арифметический счет» (УАС). **Результаты:** в результате проведения МПР повышение интегрального показателя САН в ОГ составило 23 % по сравнению с исходным уровнем, снижение РТ — около -14 %; в ГС аналогичные изменения составили, в среднем, 15 % и -8 %, соответственно (p<0,05). Прирост интегрального показателя теста УАС у лиц ОГ составил, в среднем, 38 % от исходного уровня, в ГС — около 20 % (p=0,015). **Выводы:** НГТ является методом выбора в коррекции непатологических невротических проявлений, сниженной умственной работоспособности специалистов опасных профессий.

Ключевые слова: психическая работоспособность, нормобарическая гипоксическая терапия.

Для цитирования: Шатов Д.В., Кочубейник Н.В., Грошилин С.М., Скляр В.Н., Барачевский Ю.Е., Линченко С.Н., Афондинов С.Г. Оптимизация психической работоспособности специалистов опасных профессий посредством гипоксической терапии. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):81-87. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-81-87

Контакты: Грошилин Сергей Михайлович, sgroshilin@rambler.ru.

Optimization of mental working capacity of hazardous occupations specialists by hypoxic therapy

D.V. Shatov¹, N.V. Kochubeynik¹, S.M. Groshilin¹, V.N. Sklyarov¹, Yu.E. Barachevskiy²,
S.N. Linchenko³, S.G. Afendikov¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: justification of the use of normobaric hypoxic therapy (NHT) for recovery of mental working capacity of the hazardous occupations specialists. **Materials and methods.** The studies included 26 hazardous occupations specialists (men aged 25-37 years old), with signs of non-pathological neurotic manifestations and decrease in mental capacity. 14 people (the basic group - BG) received medical and psychological rehabilitation (MPR) with the use of NHT: 12 procedures 2 hours stay in a room with O₂ content 17-15%. For the remaining 12 people (comparison group - CG) similar activities of the MPR were carried out, and NHT was imitated. To assess the psycho-emotional status and mental working capacity were used: "State of health, activity, mood" (SAM); "Reactive anxiety" (RA); "Arithmetic account" (AA). **Results.** As a result of the MPR, the increase of the SAM-integral index in BG was 23% compared to the initial level, the decrease of RA about -14%; in the CG, similar changes amounted to an average of 15% and -8%, respectively (p<0,05). The increase of the AA-integral indicator in BG was averaged 38% of the reference level, in CG - about 20% (p=0.015). **Conclusions:** The NHT is the method of choice in correction of non-pathological neurotic manifestations, restoring of mental working capacity of the hazardous occupations specialists.

Keywords: mental working capacity, normobaric hypoxic therapy.

For citation: Shatov D.V., Kochubeynik N.V., Groshilin S.M., Sklyarov V.N., Barachevskiy Yu.E., Linchenko S.N., Afendikov S.G. Optimization of mental working capacity of hazardous occupations specialists by hypoxic therapy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):81-87. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-81-87

Corresponding author: Sergey M. Groshilin, sgroshilin@rambler.ru.

Введение

Для лиц с особыми условиями труда (спасатели, пожарные, участники боевых действий и др.) всегда велик риск развития различных психогенных реакций, критического снижения умственной работоспособности [1,2]. Не вызывает сомнений, что для специалистов опасных профессий любые нарушения психоэмоционального статуса, даже не достигающие нозологического уровня (так называемые «непатологические невротические проявления» — ННП), обуславливают снижение надежности труда, что недопустимо в связи с риском развития нештатных и аварийных ситуаций [2,3]. Медикаментозная коррекция ННП у таких лиц часто затруднена в связи с опасностью побочных эффектов, которые могут привести к длительной дисквалификации специалиста [1,4].

Поэтому для оптимизации психоэмоционального состояния, восстановления умственной работоспособности специалистов необходима разработка безмедикаментозных технологий, основанных на использовании собственных резервов организма, имеющие значительно меньше недопустимых эффектов, формирующую пролонгированные эргогенные и саногенные сдвиги в организме [1,5]. К подобным безмедикаментозным технологиям, без сомнения, можно отнести использование газоздушных сред (ГВС) с измененным содержанием кислорода и других газов и т.д. В ряде исследований [6,7], в том числе и в наших работах [8,9], показана перспективность применения нормобарической гипоксической терапии (НГТ) в коррекции различных пограничных и патологических функциональных состояний, в том числе непатологических невротических проявлений. Однако применявшиеся в перечисленных исследованиях способы создания гипоксических ГВС, пригодных для дыхания, например, гипоксикаторы, баллоны, специальные ингаляционные устройства и др., выявили ряд недостатков, существенно ограничивающих их применение в профилактических целях и в клинике.

К одному из них относится «масочная» схема дыхания, которая, кроме выраженных неудобств от собственно маски, существенно ограничивает возможности активного перемещения пациента, пребывания его в удобной позе, проведения во время сеанса НГТ дополнительных процедур. Кроме этого, при использовании гипоксикаторов опасными являются ситуации, когда имеет место нехватка дыхательной смеси для обеспечения пациента необходимым количеством кислорода. Поэтому, как правило, экспозиция дыхания гипоксической смесью не превышает 30 мин. при нахождении пациента в покое,

ограничивая лечебно-коррекционные возможности данного метода.

Преодоление перечисленных недостатков стало возможным путем создания гипоксических нормобарических комплексов (ГНК), которые позволяют формировать и длительно поддерживать в частично герметичном помещении уровень парциального давления кислорода (pO_2) от 19 до 8 кПа. В этом помещении могут одновременно находиться несколько пациентов, они не испытывают никаких неудобств при дыхании, свободно располагаются или перемещаются, выполняют разнообразные варианты тестов и нагрузок, им могут параллельно назначаться другие физиотерапевтические и психотерапевтические процедуры.

Цель исследования: обоснование использования НГТ, реализуемой с использованием ГНК, для оптимизации психоэмоционального состояния и восстановления интеллектуальной работоспособности специалистов с опасными условиями труда.

Материалы и методы

Исследования проведены с участием 26 мужчин в возрасте 26-38 лет, которые по профессиональной принадлежности относились к специалистам с опасными условиями труда (военнослужащие МО и сотрудники МВД, спасатели) и имели признаки ННП, выраженного снижения умственной работоспособности на фоне крайне напряженной предшествовавшей деятельности. Характер и глубина отклонений ННП и интеллектуальной работоспособности, их донологический уровень были подтверждены при углубленном клинико-психофизиологическом обследовании (см. ниже).

После получения обязательного добровольного информированного согласия на участие в исследованиях, пациенты методом стратифицированной рандомизации были разделены на 2 группы: основную (ОГ, 14 человек) и группу сравнения (ГС, 12 человек). Группы были сопоставимы по анамнестическим данным и исходной степени тяжести ННП.

Пациентам обеих групп назначались стандартные мероприятия комплексной медико-психологической реабилитации (МПР) с использованием психотерапии, физиотерапевтических процедур. По объему и содержанию программ стандартной МПР сравниваемые группы значимо не различались.

Кроме этого, у лиц, включенных в ОГ, была применена нормобарическая гипокситерапия, проводимая с использованием оборудования ГНК «Гипоксико» (РФ) в следующем режиме: 2-х часовое пребывание в помещении с нор-

мобарической ГВС с парциальным давлением кислорода (pO_2) 15-17 кПа, ежедневно; общее количество процедур 12. Степень снижения pO_2 зависела от этапа исследования: во время 1-2-й процедур pO_2 поддерживалось на уровне около 17 кПа, 3-4-й — около 16 кПа, 5-12-й — около 15 кПа. Это соответствовало «ступенчато нарастающему» режиму НГТ для поступательного развития у пациентов адаптационных процессов к условиям дефицита кислорода.

С целью исключения «плацебо-эффекта» у пациентов ГС процедуры НГТ имитировались (в помещении ГНК подавался воздух), режим «НГТ» был аналогичным таковому в ОГ.

Кроме стандартных методов клинической диагностики, у всех пациентов, отобранных для участия в исследованиях, в динамике наблюдения проводились контрольные психофизиологические тестирования: 1-й этап за день до начала мероприятий МПР и через 1-2 дня после их окончания — 2-й этап.

Оценка психоэмоционального фона специалистов выполнялась с использованием сертифицированных (коротких) методик-вопросников: теста «Самочувствие, активность, настроение» (САН) и «Реактивная тревога» (РТ, тест Спилбергера-Ханина), что позволяло определить лабильные компоненты психического статуса тестируемого [10].

Для исследования умственной работоспособности был использован тест 8-минутного устного арифметического счета (УАС), позволяющий оценить состояние таких интеллектуальных качеств, как оперативная память, абстрактно-логическое мышление, устойчивость и переключаемость внимания [7,10]. В связи с наличием тренирующего эффекта [10], пациенты выполняли различные варианты данного теста несколько раз до достижения стабильных результатов, которые принимались за исходные.

В качестве **прямых** критериев качества выполнения теста УАС рассматривали число решенных заданий (ЧРЗ, ед.), число ошибок (ЧО, ед.), их долю (ДО, отн.ед.) от общего числа просмотренных примеров, показатель успешности (ПУ, у.е.), вычисляемый по формуле [7]:

$$ПУ = ЧРП / (ЧО + ДО + 2)$$

По величине ПУ выделены следующие диапазоны уровня интеллектуальной работоспособности [7]: очень низкий — менее 1 у.е., низкий — 1-3 у.е., средний — более 3 до 8 у.е., высокий — более 8 до 16 у.е., очень высокий — более 16 у.е.

Учитывая контингент обследованных пациентов, а именно высокую их истощаемость при выполнении мыслительной деятельности, оценивались также **косвенные** критерии умственной работоспособности. В частности, во время выполнения теста УАС фиксировались внешние проявления эмоционального напряжения (мимика, скованность движений, вазомоторные реакции) по методике В.Л. Марищука и соавт. [11] по шкале от 1 (максимальная выраженность признака) до 9 (минимальная выраженность) баллов. В течение всего выполнения теста проводили непрерывную запись частоты сердечных сокращений (ЧСС) с использованием кардиомонитора

«Карди 3/9» (РФ), после чего определяли среднюю ЧСС за период тестирования и изменение средней ЧСС по сравнению с состоянием оперативного покоя.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы «STATISTICA» v. 12.0. Вычислялись медиана (Me), нижний и верхний квартили (Q25, Q75) для каждого показателя в группах сравнения; уровень значимости различий оценивали с использованием Т-критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни (для парных связанных и несвязанных выборок). Значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для исходного состояния всех привлеченных к обследованиям лиц характерным было наличие различных негативных отклонений психического статуса, характерных для ННП.

Судя по результатам теста САН, у большинства пациентов наблюдалось существенное снижение самочувствия, настроения, активности, что проявилось в пониженных индивидуальных и групповых значениях общей самооценки состояния. Особенно низкими оказались показатели настроения и активности (табл. 1).

У большинства обследованных лиц выявлен повышенный уровень РТ (у 11 человек (78%) из ОГ и у 9 человек (75 %) из ГС), что обусловило «выход» медиан показателя за пределы референтных значений. Из таблицы видно, что при первичном обследовании значимых межгрупповых различий ни по одному из параметров не отмечено.

Повторное тестирование, выполненное непосредственно после завершения программ МПР, показало, что у пациентов имели место позитивные тенденции в состоянии психоэмоционального фона, что выразилось в значимых изменениях исследованных параметров. При этом, большая степень выраженности указанных сдвигов и уровня их значимости в ОГ, так же как межгрупповые различия по большинству показателей свидетельствовали о повышении эффективности психокоррекционных мероприятий при использовании в их составе НГТ. Так, увеличение ОСС (рассчитываемой как среднее из частных самооценок), по сравнению с первичным обследованием в ОГ, составило, в среднем, около 23 %, в ГС — около 15 % ($p_{ог-гс} = 0,035$). Снижение среднего уровня РТ в основной группе составило около 14 %, в ГС — примерно 8 % ($p_{ог-гс} = 0,045$). Основной причиной выявленных различий в динамике рассматриваемых показателей можно считать специфическое воздействие циклических гипоксических воздействий на функционирование высших корковых центров, что отмечено рядом авторов [4, 6, 7].

Анализ результатов тестирования умственной работоспособности пациентов показал (табл. 2), что прямые критерии успешности выполнения теста УАС у лиц обеих групп были сопоставимыми и, судя по ИП, находились в диапазоне «средних и ниже средних» величин (по шкале [7]).

Ведущей причиной исходно пониженной умственной работоспособности обследованных специалистов являлась крайне сложная и ответственная деятельность, непосредственно предшествовавшая проведению МПР. Во

Таблица/ Table 1

Показатели психоэмоционального статуса лиц основной группы (n=14) и группы сравнения (n=12)
[Me (Q25; Q75)]

Indicators of emotional status of the basic group (n = 14) and the comparison group (n=12) [Me (Q25; Q75)]

Методика Method	Показатель, балл Indicator, points	Группа Group	Этап обследования The stage of the survey	
			1-й этап 1-st stage	2-й этап 2-nd stage
Тест САИ Test SAM	Самочувствие State of health	ОГ BG	3,7 (3,2; 4,0)	4,2 (4,1; 4,6) p ₁₋₂ =0,001
		ГС CG	3,8 (3,6; 4,1)	3,9 (3,9; 4,2) p ₁₋₂ =0,041 p=0,065
	Активность Activity	ОГ BG	3,5 (3,1; 3,9)	4,3 (4,2; 4,8) p ₁₋₂ =0,002
		ГС CG	3,7 (3,4; 4,0)	3,9 (3,8; 4,3) p ₁₋₂ =0,018 p=0,036
	Настроение Mood	ОГ BG	3,4 (3,1; 3,8)	4,6 (4,4; 4,9) p ₁₋₂ =0,001
		ГС CG	3,5 (3,4; 3,9)	4,0 (3,9; 4,2) p ₁₋₂ =0,018 p=0,028
Средняя самооценка The average self-esteem	ОГ BG	3,53 (3,13; 3,90)	4,36 (4,25; 4,76) p ₁₋₂ =0,001	
	ГС CG	3,66 (3,36; 4,00)	3,99 (3,87; 4,23) p ₁₋₂ =0,022 p=0,035	
Тест Спилбергера Spielberger test	Реактивная тревога Reactive anxiety	ОГ BG	44 (39; 47)	38 (34; 42) p ₁₋₂ =0,012
		ГС CG	43 (41; 46)	40 (38; 44) p ₁₋₂ =0,032 p=0,045

Примечание. Уровень значимости: p₁₋₂ — между этапами обследования; p — между группами.
Note. Validity of differences: p₁₋₂ — between the stages of the survey; p — between groups.

Таблица/ Table 2

Прямые критерии успешности выполнения теста УАС лицами основной группы (n=14) и группы сравнения (n=12) [Me (Q25; Q75)]

Direct success criteria of test "Arithmetic account" in individuals of the basic group (n=14) and the comparison group (n = 12) [Me (Q25; Q75)]

Показатель, ед. изм. Indicator, units	Этап обследования, группа The stage of the survey, Group			
	1-й этап 1-st stage		2-й этап 2-nd stage	
	ОГ BG	ГС CG	ОГ BG	ГС CG
Число решенных заданий, ед. Correctly solved examples, un.	18 (17; 20)	18 (16; 20)	20 (18; 22) p ₁₋₂ =0,004	19 (18; 21) p ₁₋₂ =0,008
Число ошибок, ед. Number of errors, un.	4 (3; 5)	4 (3; 5)	3 (2; 4) p ₁₋₂ =0,013	4 (3; 4) p=0,031
Доля ошибок, отн. ед. The proportion of errors, rel. un.	0,18 (0,15; 0,21)	0,19 (0,14; 0,22)	0,13 (0,10; 0,15) p ₁₋₂ =0,004	0,17 (0,13; 0,19) p ₁₋₂ =0,050 p=0,017
ПУ, усл. ед. Success rate, cond. un.	2,99 (2,55; 3,50)	2,82 (2,41; 3,69)	3,99 (3,30; 4,39) p ₁₋₂ =0,004	3,07 (2,71; 3,63) p ₁₋₂ =0,049 p=0,015

Примечание. Уровень значимости: p₁₋₂ — между этапами исследования; p — между группами.
Note. Validity of differences: p₁₋₂ — between the stages of the survey; p — between groups.

Таблица/ Table 3

**Показатели вегетативных реакций при выполнении теста УАС у лиц сравниваемых групп
(n1=14, n2=12) [Me (Q25; Q75)]**
**Indices of autonomic responses of during the test run "Arithmetic account" in individuals of the BG (n=14) and the CG
(n=12) [Me (Q25;Q75)]**

Показатель, ед. изм. <i>Indicator, units</i>	Этап обследования, группа <i>The stage of the survey, Group</i>			
	1-й этап <i>1-st stage</i>		2-й этап <i>2-nd stage</i>	
	ОГ <i>BG</i>	ГС <i>CG</i>	ОГ <i>BG</i>	ГС <i>CG</i>
Внешние проявления эмоций <i>External manifestations of emotions</i>				
Мимика, баллы <i>Facial expressions, points</i>	6 (5; 7)	6 (5; 6)	7 (6; 8) $p_{1-2}=0,007$	6 (6; 7) $p_{1-2}=0,028$ $p_{ог-гс}=0,048$
Скованность, баллы <i>Stiffness, points</i>	6 (5; 6)	6 (5; 7)	8 (7; 9) $p_{1-2}<0,001$	7 (7; 7) $p_{1-2}=0,005$
Вазомоторные реакции, баллы <i>Vasomotor reactions, points</i>	5 (4; 7)	5 (4; 6)	7 (6; 8) $p_{1-2}=0,002$	6 (6; 8) $p_{1-2}=0,014$ $p=0,049$
ЧСС <i>HR</i>				
ЧСС средняя, уд./мин <i>Average HR, str./min</i>	86 (83; 88)	85 (82; 87)	80 (78; 85) $p_{1-2}=0,043$	83 (80; 87) $p=0,055$
Изменение ЧСС, уд./мин <i>Increase HR, str./min</i>	11 (7; 14)	10 (8; 13)	7 (5; 10) $p_{1-2}=0,002$	8 (7; 11) $p_{1-2}=0,027$ $p=0,04$

Примечание. Уровень значимости: p_{1-2} — между этапами исследования; p — между группами.
Note. Validity of differences: p_{1-2} — between the stages of the survey; p — between groups.

время тестирования пациенты предъявляли претензии на утомительность предписанной работы. Для большинства специалистов характерным было значительное число и доля ошибок (примерно 20 %) при среднем уровне продуктивности работы.

Тестированное, выполненное после завершения МПР, показало, что уровень умственной работоспособности повысился у большинства обследованных лиц, при этом выраженность изменений в выделенных группах сравнения была неодинаковой. Так, в ОГ относительное повышение ПУ составило, в среднем, 31 % от фоновых значений, тогда как в ГС не достигало и 15 %. Важно отметить, что в большинстве случаев у лиц ОГ повышение качества умственной деятельности было связано с уменьшением числа ошибок (в среднем, на 25 %, по сравнению с исходным уровнем), при этом у лиц ГС абсолютное число ошибок практически не менялось.

Считается [7], что повышение эффективности умственной деятельности в результате респираторных тренировок является следствием их корректирующего влияния на дисбаланс процессов возбуждения и торможения в ЦНС.

Подтверждением оптимизирующего влияния гипоксической терапии на успешность интеллектуальной деятельности явились характерные изменения показателей ее вегетативного обеспечения в сравниваемых группах пациентов (табл. 3).

Так, выполнение теста УАС перед началом программ МПР сопровождалось значительными вегетативными

реакциями у лиц обеих групп. Наличие выраженного эмоционального напряжения у пациентов в процессе выполнения теста было обусловлено значительной степенью сложности предложенного задания и пониженным уровнем психоэмоциональной устойчивости большинства обследованных.

При повторном обследовании у большинства лиц обеих групп на фоне существенного повышения эффективности работы (см. выше) наблюдались явные тенденции к снижению избыточного эмоционального напряжения. Согласно устоявшимся в физиологии труда взглядам, данный факт отражает улучшение способности к интеллектуальной работе. Поскольку у лиц ОГ степень выявленных позитивных сдвигов оказалось достоверно большей, можно заключить, что включение гипоксической терапии в систему МПР специалистов, имеющих признаки снижения умственной работоспособности, обеспечивает не только повышение эффективности интеллектуального труда, но и приводит к нивелированию явлений чрезмерного эмоционального напряжения при его выполнении.

Обсуждение

Механизмы коррекционно-восстановительного влияния метода НГТ в предложенном варианте базируются на стимуляции собственных психофизиологических возможностей организма тренируемых. В результате формирующейся адаптации к недостатку кислорода неизбежно повышается устойчивость клеток жизненно важных ор-

ганов (и, главным образом, головного мозга) к гипоксии. За счет оптимизации кислородного бюджета организма снижается нагрузка на основные энергообеспечивающие системы, ускоряются восстановительные процессы. Сопутствующие процессу адаптации структурно-функциональные изменения в клетках «закрепляют» развивающиеся позитивные сдвиги. К важным достоинствам данного метода можно отнести безопасность его использования у лиц опасных профессий, в том числе без отрыва от выполнения трудовой или учебной деятельности [7,9]. При проведении НГТ легко соблюсти требование выбора оптимального индивидуального режима, имеется возможность корректировки режима терапии в зависимости от течения лечебно-реабилитационного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдин В.Е., Щегольков А.М., Ярошенко В.П., Матвиенко В.В., Симбердеев Р.Ш. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий с учетом патогенетических механизмов снижения их профессиональных качеств // *Медицина катастроф*. - 2013. - № 1 (81). - С. 22 - 26.
2. Benbenishty R. Combat stress reaction and changes in military medical profile // *Military Med.* - 1991. - Vol. 156, № 2. - P. 68 - 70.
3. Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. - М.: Медицина, 1993.
4. Преображенский В.Н., Задорожко М.Г., Будникова Л.Н. Современные проблемы медицинской реабилитации при неврологических заболеваниях, соматоформных и стрессогенных реакциях с применением методов психологической разгрузки. // *Медицина катастроф*. - 2005. - №1 (49). - С. 47-48.
5. Иванов А.О. Беляев В.Р., Александров М.В. Сочетанное действие физиотерапевтических факторов в коррекции астеновегетативных расстройств у специалистов с напряженным характером труда // *Вестник СПбГУ*. - 2011. - Сер.11, Вып.2, С. 14-20.
6. Павлов Б.Н., Смолин В.В., Баранов В.М. *Основы барофизиологии, водоласной медицины, баротерапии и лечения инертными газами*. - М.: ГранПолиграф, 2008.
7. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. *Гипокситерапия*. - СПб: ООО «ОЛБИ-СПБ», 2003.
8. Шатов Д.В., Иванов А.О., Грошилин В.С., Кочубейник Н.В., Афендикова С.Г., Грошилин С.М. Использование нормобарических гипоксических сред в коррекции непатологических невротических проявлений у лиц опасных профессий // *Кубанский научный медицинский вестник*. - 2014. - № 3 (145). - С. 132 - 136.
9. Шатов Д.В., Грошилин В.С., Иванов А.О., Лобозова О.В., Павлиди К.Д., Болиев О.Э., Грошилин С.М. Коррекция отклонений психофизиологического статуса лиц опасных профессий путём использования гипоксических газовойздушных сред // *Экология человека*. - 2014. - №-9. - С. 3-7.
10. Новиков В.С., Боченков А.А. *Теоретические и прикладные основы профессионально-психологического отбора военнослужащих: руководство*. - СПб.: ВМедА, 1997.
11. Марищук В.Л. Блудов Ю.М., Плахтиенко В.А. *Методики психодиагностики в спорте*. - М.: Просвещение, 1984.

Заключение

Таким образом, программа МПР, предполагающая использование гипоксической терапии в разработанном нами режиме, может рассматриваться как метод выбора в решении проблемы коррекции непатологических невротических проявлений, сниженной умственной работоспособности, обусловленных повреждающим воздействием неблагоприятных эколого-профессиональных факторов труда специалистов опасных профессий.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

REFERENCES

1. Yudin VE, Shchegol'kov AM, Yaroshenko VP, Matvienko VV, Simberdeev RSh. Medical and psychological rehabilitation of hazardous occupation persons taking into account pathogenetic mechanisms of decrease in their professional qualities. *Medicina katastrof*. 2013;1(81) 22-26. (In Russ).
2. Benbenishty R. Combat stress reaction and changes in military medical profile. *Military Med.* 1991;156(2):68-70.
3. Aleksandrovskij YuA. *Borderline mental disorders*. M.: Medicina; 1993. (In Russ).
4. Preobrazhenskij VN, Zadorozhko MG, Budnikova LN. Modern problems of medical rehabilitation in neurological diseases, somatoform and stress reactions with the use of methods of psychological relief. *Medicina katastrof*. 2005;1(49):47-48. (In Russ).
5. Ivanov AO, Belyaev VR, Aleksandrov MV. Combined effect of physiotherapeutic factors in correction of asthenovegetative disorders in specialists with stressful nature of work. *Vestnik SPbGU*. 2011;11(2):14-20. (In Russ).
6. Pavlov BN, Smolin VV, Baranov VM. *Basics of barophysiology, diving medicine, barotherapy and treatment with inert gases*. M.: GranPoligraf; 2008. (In Russ).
7. Goranchuk VV, Sapova NI, Ivanov AO. *Hypoxic therapy*. SPb.: ООО «ОЛБИ-СПБ»; 2003. (In Russ).
8. Shatov DV, Ivanov AO, Groshilin VS, Kochubejnik NV, Afendikov SG, Groshilin SM. Use of normobaric hypoxic environments in the correction of non-pathological neurotic manifestations in persons of hazardous occupations. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014;3(145):132-136. (In Russ).
9. Shatov DV, Groshilin VS, Ivanov AO, Lobofova OV, Pavlidi KD, Boliev OE, Groshilin SM. Correction of deviations of psycho-physiological status of hazardous occupations persons by the use of hypoxic gas environment. *Ehkologiya cheloveka*. 2014;9:3-7. (In Russ).
10. Novikov VS, Bochenkov AA. *Theoretical and applied bases of vocational and psychological selection of military personnel: a guide*. SPb.: VMedA; 1997. (In Russ).
11. Marishchuk VL, Bludov YuM, Plahienko VA. *Methods of psychodiagnosics in sports*. M.: Prosveshchenie; 1984. (In Russ).

Информация об авторах

Шатов Дмитрий Викторович, к.м.н., доцент кафедры судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: shatovdv@mail.ru.

Грошилин Сергей Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sgroshilin@rambler.ru.

Скляр Вадим Николаевич, к.м.н., заместитель начальника учебного военного центра, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dokru1@rambler.ru.

Кочубейник Николай Владимирович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: knv_2010@bk.ru.

Барачевский Юрий Евлампиевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. E-mail: barjel@yandex.ru.

Линченко Сергей Николаевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: s_linchenko@mail.ru.

Афендииков Сергей Гаврилович, преподаватель кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sgroshilin@rambler.ru.

Information about the authors

Dmitry V. Shatov - PhD, The senior lecturer of faculty of forensic medicine. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: shatovdv@mail.ru

Sergey M. Groshilin - PhD, Prof., head of Department of life safety and disaster medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sgroshilin@rambler.ru

Vadim N. Sklyarov - PhD, deputy chief of the military training center. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dokru1@rambler.ru

Nikolay V. Kochubeynik - PhD, associate professor of anesthesiology and critical care medicine. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: knv_2010@bk.ru

Yuri E. Barachevskiy - PhD, Prof., Head of Department of mobilization training of health and disaster medicine. Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. E-mail: barjel@yandex.ru

Sergey N. Linchenko - PhD, Prof., Head of Department of mobilization training of health and disaster medicine. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: s_linchenko@mail.ru

Sergey G. Afendikov - Lecturer of Department of life safety and disaster medicine. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sgroshilin@rambler.ru

Получено / Received: 12.03.2018

Принято к печати / Accepted: 17.04.2018

© Амбалов Ю.М., Коваленко А.П., Пшеницкая О.А., Рязанова О.А., 2018
УДК 616.36.-004: 615.281.8
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-88-91

Сочетанное применение препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в лечении больных с HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени в реальной клинической практике

Ю.М. Амбалов, А.П. Коваленко, О.А. Пшеницкая, О.А. Рязанова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить эффективность и безопасность комбинации препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира у больных компенсированным циррозом печени HCV-этиологии. **Материалы и методы:** в проспективном когортном исследовании приняли участие 30 пациентов с компенсированным циррозом печени HCV-этиологии (класс А по Child-Pugh), вызванным 1b генотипом вируса. Все больные получали официальную комбинацию препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира (PROD) в течение 12 недель. Оценка эффективности проводилась по достижению устойчивого вирусологического ответа через 24 недели после окончания противовирусного лечения (УВО 24). **Результаты:** через две недели от начала лечения РНК вируса гепатита С (HCV) перестала определяться у 21-го человека (70 %), спустя 4 недели — у всех больных. УВО 24 также удалось достичь в 100 % случаев. У одного больного, прооперированного за три месяца до проведения противовирусного лечения по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), спустя 36 недель после её завершения наступил рецидив и ГЦК и HCV-инфекции. Побочные явления в виде умеренной головной боли и тошноты были отмечены лишь у двух пациентов (6,7 %) и имели невыраженный и непродолжительный характер. **Выводы:** в реальной клинической практике продемонстрирована высокая эффективность препаратов прямого противовирусного действия PROD у больных компенсированным циррозом печени HCV-этиологии (у 96,7 % больных) при сравнительно низкой частоте (6,7 %) побочных явлений.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, цирроз печени, препараты прямого противовирусного действия.

Для цитирования: Амбалов Ю.М., Коваленко А.П., Пшеницкая О.А., Рязанова О.А. Сочетанное применение препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в лечении больных с HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени в реальной клинической практике. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):88-91. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-88-91

Контакты: Амбалов Юрий Михайлович, skibairo@mail.ru.

Combined use of direct antiviral drugs - paritrapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in the treatment of patients with HCV-deterministic compensated cirrhosis in real clinical practice

Yu.M. Ambalov, A.P. Kovalenko, O.A. Pshenetskaya, O.A. Ryazanova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a combination of direct antiviral drugs - paritrapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in patients with compensated cirrhosis of HCV-etiology. **Materials and methods:** A prospective cohort study involved 30 patients with compensated cirrhosis of the liver with HCV etiology (class A in Child-Pugh) caused by the 1b genotype of the virus. All patients received a formal combination of direct antiviral drugs - paritrapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir (PROD) for 12 weeks. Efficacy evaluation was conducted to achieve a sustained virologic response 24 weeks after the end of antiviral treatment (VDU 24). **Results:** Two weeks after the start of treatment the virus stopped being detected in 21 people (70%), after 4 weeks - in all patients. VDU 24 was also achieved in 100% of cases. One patient, operated prior to the initiation of antiviral treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), relapsed both HCC and HCV infection 36 weeks after the end of the antiviral treatment. Adverse events in the form of mild headache and nausea were noted only in two patients (6.7%) and had an unexpressed and short duration. **Conclusions:** in real clinical practice, high efficacy of direct antiviral drugs - PROD

in patients with compensated cirrhosis of HCV-etiology (in 96.7% of patients) was demonstrated at a relatively low incidence (6.7%) of side effects.

Key words: chronic HCV infection, liver cirrhosis, direct antiviral drugs.

For citing: Yu.M. Ambalov, A.P. Kovalenko, O.A. Pshenetskaya, O.A. Ryazanova. Combined application of direct antiviral agents - paritapevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in the treatment of patients with HCV-deterministic compensated cirrhosis in real clinical practice. *The medical bulletin of the South of Russia*. 2018. 9(2):88-91. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-88-91

Contact person: Ambalov Yuri Mikhailovich, skibairo@mail.ru

Введение

Широко применявшаяся до недавнего времени противовирусная терапия больных хроническим гепатитом С (ХГС) с использованием комбинации препаратов альфа-интерферона и рибавирина стремительно уходит в прошлое [1,2]. В настоящее время на лидирующие позиции выходят лекарственные средства прямого противовирусного действия, позволяющие добиться в большинстве случаев эрадикации возбудителя ХГС и не обладающие при этом сколь угодно значительными побочными эффектами [3,4]. Речь идет об ингибиторах протеазы, полимеразы и репликазы вируса гепатита С (HCV), использование которых в разных сочетаниях обеспечивает высочайшую эффективность этиотропного лечения больных ХГС [5,6].

С практической точки зрения, все препараты прямого противовирусного действия, рекомендованные в настоящее время для лечения больных ХГС, можно разделить на две категории: *пангенотипические* (софосбувир+даклатасвир, софосбувир/велпатасвир, глекапревир/пибрентасвир), способные подавлять все существующие генотипы HCV, и *ориентированные исключительно на уничтожение возбудителя 1-го генотипа* [7,8]. К последним относится и препарат, представляющий собой комбинацию ингибитора протеазы паритапревира, бустированного ритонавиром, ингибитора репликазы омбитасвира и ингибитора полимеразы дасабувира (PROD).

Многочисленные клинические исследования по изучению этого противовирусного средства, проводившиеся в соответствии с принципами доказательной медицины, продемонстрировали его высокую эффективность и хорошую переносимость [8,9]. Сейчас же наступил этап проверки «на прочность» PROD в условиях реальной клинической практики и, в первую очередь, у одной из самых трудных для противовирусной терапии категории больных ХГС — с наличием компенсированного цирроза печени.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности комбинации препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира (PROD) у больных HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени с позиций практикующего врача.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 больных ХГС, вызванным 1b-генотипом HCV, с развившимся компенсированным циррозом печени (класс А по Child-Pugh). Верификация диагноза осуществлялась по стандартным лабораторным и инструментальным данным, включая и фиброэластографию печени. У всех вошедших в исследование больных ХГС показатели средней эластичности печени превышали уровень 12,5 кПа, что позволило квалифицировать у них продвинутый фиброз (F4), то есть цирроз печени. Возраст наблюдавшихся пациентов — от 39 до 64 лет (24 мужчины (80,0 %)).

У 19 больных (63,3 %) вирусная нагрузка оказалась выше 600000 МЕ/мл, у остальных — ниже. Повышенная активность сывороточной АЛАТ регистрировалась у всех пациентов. Умеренная гипербилирубинемия (<40 ммоль/л) была выявлена у двух человек (6,7 %). Все остальные клинические и лабораторные показатели были характерны для компенсированного цирроза печени.

Получавшие PROD больные ХГС имели одно или несколько фоновых заболеваний, способных неблагоприятно отразиться на эффективности проводимого противовирусного лечения. Помимо HCV-детерминированного компенсированного цирроза печени, у наблюдавшихся пациентов с той или иной частотой регистрировались алкогольные поражения печени, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, хронические сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания. Один больной ХГС накануне проведения противовирусной терапии с применением PROD был прооперирован по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

У всех 30 пациентов ранее проводилась так называемая комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов альфа-интерферона и рибавирина, которая во всех случаях не дала положительного результата.

Лечение больных ХГС с применением PROD проводили в соответствии с клиническими рекомендациями в ежедневном режиме без дополнительного применения рибавирина на протяжении 12-ти недель. Эффективность противовирусного лечения оценивали по достижению у больных устойчивого вирусологического ответа, т.е. исчезновения HCV из крови спустя 4 недели от момента начала приема препарата и последующего его отсутствия в

процессе терапии, а также в течение 24-х недель после ее завершения (УВО 24).

Результаты

Как показали проведенные исследования, спустя две недели от начала противовирусной терапии с применением PROD HCV перестал определяться у 21-го человека (70,0 %), а спустя 4 недели — у всех лечившихся больных.

Обсуждение

У ВО 24 был достигнут у всех 30-ти пациентов. Однако у одного больного, прооперированного ранее по поводу ГЦК, спустя 36 недель наступил рецидив и злокачественной опухоли печени, и HCV-инфекции. Это позволило констатировать положительный эффект от применения PROD, в целом, у 96,7 % больных HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени.

Побочные явления в виде умеренной головной боли и тошноты были отмечены лишь у двух пациентов (6,7 %) и имели невыраженный и непродолжительный характер.

Заключение

Полученные данные позволяют подтвердить высокую эффективность и хорошую переносимость препаратов прямого противовирусного действия паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира у больных с HCV-детерминированным компенсированным циррозом печени. У лиц с ГЦК проведение указанной противовирусной терапии не дает желаемого результата.

Далее приведены два наблюдения, характеризующих положительный и отрицательный результаты проведения противовирусного лечения PROD у наблюдавшихся пациентов.

Наблюдение 1.

Больной Л., 1978 г.р., житель Подольска, наблюдался с 2012 г. Диагноз: ХГС, вызванный 1b-генотипом HCV с исходом в компенсированный цирроз печени. Обращали на себя внимание выраженная гипералатемия сыворотки крови и высокая вирусная нагрузка (порядка 2 млн МЕ/мл). Первоначально проводилась комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов пегилированного альфа-интерферона и рибавирина. Следует сказать, что полной уверенности в получении положительного результата не было из-за выраженно ожирения пациента (140 кг при росте 170 см). Так и оказалось. Отсутствие эффекта через 12 недель лечения вынудило прекратить указанную противовирусную терапию. Еще один курс этиотропного лечения с применением так называемой тройной терапии пациент получил в следующем 2013 г. К указанным выше препаратам был добавлен зарегистрированный в то время ингибитор протеазы теллапревир сроком на 12 недель. Этот вид противовирусного лечения больной переносил очень тяжело в связи с развитием аноректального синдрома. Хотя HCV из крови на какое-то время исчез, добиться УВО все же не удалось. Спустя 4 года, в 2017 г, когда у больного

появилась возможность воспользоваться препаратами прямого противовирусного действия, ему был назначен третий курс этиотропного лечения уже с применением PROD. И на сей раз противовирусная терапия проводилась пациенту на фоне высокой активности в крови печеночных ферментов и выраженной вирусной нагрузки. Спустя 4 недели лечения HCV впервые за много лет исчез из крови, не определяясь и спустя 24 недели после завершения лечения, т.е. был достигнут УВО 24.

Наблюдение 2.

Больной Б., 1955 г.р., наблюдался нами также с 2012 г., когда впервые был диагностирован компенсированный (класса А по Child-Pugh) цирроз печени, вызванный 1b-генотипом HCV. Отмечался и ряд сопутствующих заболеваний: избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь. Высокая вирусная нагрузка ($7,6 \times 10^6$ МЕ/мл), результаты фиброэластографии (средняя эластичность печени — 23,3 кПа, соответствующая циррозу печени) потребовали проведения использовавшейся в то время противовирусной терапии пегилированными альфа-интерферонами и рибавирином на протяжении 48 недель. В результате был получен УВО, который сохранялся 1 год и 9 месяцев. Однако затем наступил рецидив заболевания, сопровождавшийся выраженной вирусемией (до 4 млн МЕ/мл). При проведении больному УЗИ гепатобилиарной зоны в правой доле печени было впервые обнаружено объемное образование размерами 37x30 мм. Морфогистологическое исследование опухолевой ткани, полученное при пункционной биопсии печени, позволило диагностировать у пациента ГЦК. К сожалению, по семейным обстоятельствам больной был вынужден уехать из Ростова-на-Дону, прервав дальнейшее обследование, не проконсультировавшись, в частности, с хирургом-онкологом. Лишь спустя год было проведено повторное УЗИ печени, позволившее констатировать значительное увеличение размеров опухоли до 60x50мм. При этом уровень вирусной нагрузки оставался у больного весьма значительным ($3,3 \times 10^5$ МЕ/мл). Лишь в начале 2016 г. пациент был прооперирован по поводу ГЦК. Гистологическое исследование опухоли подтвердило выставленный ранее диагноз. Послеоперационный период протекал без осложнений. В связи с прогрессирующим течением ХГС было принято решение назначить пациенту противовирусную терапию с использованием препаратов прямого действия PROD длительностью 12 недель, которая на первых порах оказалась достаточно эффективной. Во всяком случае, у больного уже к концу 4-й недели противовирусного лечения HCV исчез из крови, а спустя еще 32 недели был получен и УВО 24. К сожалению, использование PROD у этого пациента не привело к эрадикации HCV. Спустя 9 месяцев после окончания противовирусного лечения были зарегистрированы и рецидив ГЦК и реактивация HCV-инфекции. Данное наблюдение подтвердило мнение тех специалистов, которые считают, что проведение противовирусного лечения с использованием PROD больным ХГС с исходом в ГЦК не дает положительного результата.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение пациентов с гепатитом С (2015). Окончание // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2015.- №3.- С. 110-136.
2. Krishnan P., Tripafhi R., Schnell G., Reisch Tet al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. Hepatology. 2014; 60: 434A.
3. Знойко О.О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир/ритонавир+омбитасвир+дасабувир) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение (репринтное издание).- 2015.- №3.- С. 1-6.
4. Ferenci P. et al. ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV// N.Engl.J.Med.- 2014. Vol. 370/- P. 1983-1992.
5. Zeuzem S. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r – ombitasvir and dasabuvir with ribavirin// N. Engl.J.Med. 2014.-Vol. 370. P. 1604-1614.
6. Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина. Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия с различными точками блокады жизненного цикла HCV 1 генотипа // Клиническая фармакология и терапия.- 2015.- №2.- С. 2-15.
7. Инструкция по применению препарата Викеира ПАК (Одобрена МЗ РФ от 21.04.2015).
8. Deeks E.D. Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 infection// Drugs. 2015. Vol. 75, №9. P. 1027-1038/
9. Poordad E., Hezode C., Trink R. et al. ABT-450/r, ombitasvir and dasabuvir with Ribavirin for hepatitis C with cirrhosis// N. Engl.J.Med. 2014. Vol.370. P. 1973-1982.

Информация об авторах

Амбалов Юрий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: skibairo@mail.ru

Коваленко Анна Петровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: skibairo@mail.ru

Пшеницкая Ольга Александровна, аспирант кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: olgapsh17@gmail.com

Рязанова Ольга Артуровна, к.м.н., старший лаборант кафедры инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону. E-mail: skibairo@mail.ru

Получено / Received:

Принято к печати / Accepted:

REFERENCES

1. Clinical recommendations of the European Association for the Study of Liver Disease: treatment of patients with hepatitis C (2015). Ending // Infectious diseases: news, opinions, training .- 2015.- №3.- P. 110-136.
2. Krishnan P., Tripafhi R., Schnell G., Reisch Tet al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir / ABT-450 / r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. Hepatology. 2014; 60: 434A.
3. Znojko O.O. Practical aspects of the application of the first non-interferon treatment regimen for chronic hepatitis C in Russia - 3D therapy (paritaprevir / ritonavir + ombitasvir + dasabuvir) // Infectious diseases: news, opinions, training (reprinted edition) .- 2015.- №3.- S. 1-6.
4. Ferenci P. et al. ABT-450 / r - ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // N.Engl.J.Med.- 2014. Vol. 370 / -P. 1983-1992.
5. Zeuzem S. et al. Retreatment of HCV with ABT-450 / r - ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N. Engl.J.Med. 2014.-Vol. 370. P. 1604-1614.
6. E.Z. Burnevitch, E.N. Nikulkina. Ombitasvir + paritaprevir / ritonavir and dasabuvir ± ribavirin - optimal antiviral therapy for chronic hepatitis C with direct antiviral drugs with different points of the blockade of the life cycle of the HCV 1 genotype // Clinical pharmacology and therapy .- 2015.- № 2.- P. 2-15.
7. Instructions for the use of the drug Viqueira PAK (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation of 21.04.2015).
8. Deeks E.D. Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 infection // Drugs. 2015. Vol. 75, No.9. 1027-1038 /
9. Poordad E., Hezode C., Trink R. et al. ABT-450 / r, ombitasvir and dasabuvir with Ribavirin for hepatitis C with cirrhosis // N. Engl.J.Med. 2014. Vol.370. P. 1973-1982.

Information about the authors

Ambalov Yuri Mikhailovich, MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: skibairo@mail.ru

Kovalenko Anna Petrovna, Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: skibairo@mail.ru

Pshenetskaya Olga Aleksandrovna, postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: olgapsh17@gmail.com

Ryazanova Olga Arturovna, Candidate of Medical Science, senior laboratory assistant of the Department of Infectious Diseases, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: skibairo@mail.ru.

© Евсевьева М.Е., Ерёмин М.В., Кошель В.И., Фурсова Е.Н., Русиди А.В., Харченко М.Н., 2018
УДК 616.1-053.8-07-084
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-92-98

Об опыте проведения ангиологического скрининга среди студенческой молодёжи на предмет выявления раннего постарения сосудов

М.Е. Евсевьева¹, М.В. Ерёмин², В.И. Кошель¹, Е.Н. Фурсова¹, А.В. Русиди¹, М.Н. Харченко¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия

Проведён анализ статистических параметров изучения особенностей сосудистой жёсткости у 224-х студентов в возрасте от 19 до 29 лет на этапе ангиологического скрининга в рамках профилактического проекта «Вуз здорового образа жизни». Использован аппарат VaSera VS-1500 («Fukuda Denshi», Япония), который позволяет оценить такой показатель жёсткости, как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс или Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), не зависящий от уровня растягивающего АД, действующего на стенку в момент регистрации пульсовой волны. Аппарат также даёт заключение о сосудистом возрасте обследуемых, что позволяет выявлять случаи раннего сосудистого постарения или синдрома EVA (early vascular aging). Представлены данные описательной статистики, перцентильного и квартильного анализов. Установлено, что среди студентов-медиков признаки синдрома EVA имеют место у 12,7 % юношей и 7,8 % девушек. При этом максимальное превышение хронологического, то есть паспортного возраста для юношей может достигать 20 лет, а для девушек — 22 лет соответственно. Эти данные полезно учитывать при формировании групп сердечно-сосудистого риска среди учащейся молодёжи в процессе её диспансеризации с целью дальнейшего формирования более индивидуализированных программ профилактического вмешательства, направленного на восстановление сниженного эластического потенциала сосудистой стенки.

Ключевые слова: лица молодого возраста, сосудистая жёсткость, ранее сосудистое постарение

Для цитирования: Евсевьева М.Е., Ерёмин М.В., Кошель В.И., Фурсова Е.Н., Русиди А.В., Харченко М.Н. Об опыте проведения ангиологического скрининга среди студенческой молодёжи на предмет выявления раннего постарения сосудов. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):92-98. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-92-98

Контакты: Евсевьева Мария Евгеньевна, evseviev@mail.ru

The experiences of the angiological screening of students to identify early aging of blood vessels

М.Е. Evseyeva¹, М.В. Eremin², В.И. Koshel¹, Е.Н. Fursova¹, А.В. Rusydi¹, М.Н. Kharchenko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Stavropol Territorial Clinical Hospital, Stavropol, Russia

It was performed statistical analysis of the vascular rigidity parameters of the 224 students aged from 19 to 29 years at the stage angiological screening in the framework of prevention project «The University of healthy lifestyle». Used the device VaSera VS-1500 («Fukuda Denshi», Japan), which allows to estimate such stiffness indicator, as Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), independent of the level of tensile blood pressure, acting on the arterial wall at the time of registration of the pulse wave. The apparatus also evaluates the vascular age of the subjects, which allows to detect early vascular aging or syndrome EVA. Presented data of descriptive statistics, percentile and quartile analyses. It was found that among medical students the signs of the syndrome EVA occurs at 12.7% of boys and 7.8% of girls. Maximum excess chronological age, that is, the passport age for boys can reach 20 years, and for girls 22 years respectively. These data are useful to consider in the formation of cardiovascular risk groups among youth in the process of medical examination for the purpose of further development of more individualized programs of preventive intervention, aimed at restoration of the reduced elastic capacity of the vascular wall.

Keywords: young people, vascular stiffness, earlier vascular aging

For citation: Evseyeva M.E., Eremin M.V., Koshel V.I., Fursova E.N., Rusydi A.V., Kharchenko M.N. The experiences of the angiological screening of students to identify early aging of blood vessels. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):92-98. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-92-98

Corresponding author: Maria E. Evseyeva, evseviev@mail.ru/

Введение

Несмотря на достигнутое в РФ в последние годы снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность по-прежнему остаётся высокой и заметно превышает аналогичный показатель ведущих европейских стран и США. Поэтому концепция высокого сердечно-сосудистого (СС) риска, направленная на своевременное обнаружение лиц с высокой вероятностью развития основной кардиоваскулярной патологии [1], составляет основу борьбы с ними и нацеливает на дальнейшее развитие превентивного подхода в решении указанной проблемы [2]. Наибольший эффект от профилактических мероприятий следует ожидать при их применении на ранних этапах развития СС патогенетического континуума, то есть в популяции лиц молодого возраста [3]. Наиболее рекомендованная для нужд молодёжи рискометрическая система по оценке относительного СС риска Европейского кардиологического общества [4] даёт весьма приблизительную оценку риска, так как включает лишь три фактора риска (ФР) — артериальную гипертензию, гиперхолестеринемия (ГХС) и курение. Нередко лица с избыточной массой тела (МТ) и ожирением оказываются в группе низкого СС риска при использовании указанной рискометрической шкалы. При этом у такой категории молодых людей часто выявляют дополнительные угрозы по типу отягощённой наследственности, тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), других вариантов дислипидемии помимо ГХС и пр.

В этой связи особые надежды возлагаются на подходы к определению сосудистого возраста на основе сосудистой жёсткости [5,6], которая, в свою очередь, может определяться на основе различных показателей, включая кардио-лодыжечный васкулярный индекс или Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). Среди всех инструментальных параметров сосудистой ригидности именно он считается наиболее объективным, так как не зависит от текущего уровня артериального давления (АД) [7,8]. Предполагается, что ригидность артериальной стенки является своеобразным интегральным показателем СС риска, которая, предположительно, способна отражать реализованное воздействие на человека отрицательных факторов в течение всей его жизни, начиная с молодого возраста [9]. В связи с этим некоторые авторы называют сосудистую жёсткость реализованным ФР.

С организационных позиций система регулярных профилактических обследований учащейся молодёжи на базе центров здоровья и/или студенческих поликлиник [3,10] выглядит достаточно перспективной в рамках возможного подхода к решению вопроса борьбы со всё ещё сохраняющейся высокой СС смертностью населения РФ. Для осуществления такой превентивной технологии необходима выработка обоснованного скрининга, нацеленного не только на оценку профиля значимых ФР, но и на выявление пока ещё асимптомных изменений органов-мишеней. Патогенетический континуум основных ССЗ в этом возрасте соответствует не только ранним стадиям атерогенной патологии [11], но также и донозологическим изменениям органов-мишеней, включая потерю сосудистой стенкой её эластических свойств в рамках

т.н. синдрома EVA, который отражает развитие раннего сосудистого постарения (early vascular aging) [4]. Именно в молодом возрасте есть шанс эффективно затормозить развитие ССЗ и реально предотвратить их неблагоприятные исходы. Такая профилактика представляется наиболее эффективной, хотя и рассчитанной на перспективу. Но диагностический этап молодёжной профилактики как исходный элемент её диспансеризации разработан явно недостаточно.

Цель исследования: определить статистические параметры массовой оценки сосудистой ригидности у студенческой молодёжи в рамках университетского профилактического проекта.

Материалы и методы

Характеристика пациентов. Обследованы 224 студента (юношей 71, девушек 153) в возрасте от 19 до 29 лет на базе Центра студенческого здоровья Ставропольского государственного медицинского университета в рамках профилактического проекта «Вуз здорового образа жизни».

У всех обследуемых оценивали состояние сосудистой стенки с помощью аппарата Vasera VS-1500 («Fukudao Denshi», Япония), который позволяет оценить такой показатель жёсткости, как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI слева (L) и справа (R), не зависящий от уровня растягивающего АД, действующего на стенку в момент регистрации пульсовой волны. Метод основан на регистрации фонокардиографии (ФКГ), определении II сердечного тона, плетизмографии, регистрирующей через манжету пульсовые волны на плече и подколенной артерии с двух сторон и последующей преобразующей функции, что позволяет в совокупности оценить принципиально новый показатель жёсткости. Программное обеспечение указанного аппаратного комплекса даёт возможность оценивать также сосудистый возраст, тем самым позволяет соотносить каждого обследованного с возможным наличием у него синдрома преждевременного сосудистого постарения (early vascular age) или синдрома EVA. С помощью комплексного скрининга (анкетирование, антропометрия и др.) оценивали профиль основных факторов СС риска, включая хроническую очаговую инфекцию, а также внешние признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [12]. Программное обеспечение указанного аппаратного комплекса даёт возможность оценивать также сосудистый возраст, тем самым позволяет соотносить каждого обследованного с возможным наличием у него синдрома преждевременного сосудистого постарения (early vascular age) или синдрома EVA. Группы формировали по половой принадлежности. Определяли гендерные особенности результатов описательной статистики значений показателя CAVI, а также особенности данных его перцентильного и квартильного анализов с учётом пола. Данные обработаны с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, USA).

Результаты

Данные описательной статистики (табл. 1) свидетельствуют о том, что средние значения для юношей R-CAVI

и L-CAVI составили $5,80 \pm 0,09$ и $6,01 \pm 0,09$, а для девушек - $5,58 \pm 0,06$ и $5,90 \pm 0,05$ соответственно. Медиана для юношей по R-CAVI и L-CAVI равнялась 5,8 и 6,0, а для девушек — 5,7 и 5,9 соответственно. Колебания изучаемого показателя CAVI как слева, так и справа отличаются значительной выраженностью и среди юношей и среди девушек. Минимальные значения указанного параметра

отличаются от его максимальных значений практически в два раза и у тех, и у других. Так как при анализе обсуждаемого показателя у различных групп пациентов авторы часто используют подразделение выборки на квартили и обращают особое внимание на его значения в верхне-четвертной группе, в данной студенческой выборке также был проведён квартильный анализ полученных данных

Таблица / Table 1

Описательная статистика показателя CAVI у лиц молодого возраста
Descriptive statistics of the index CAVI at young persons

Статистический параметр <i>Statistic parameter</i>	Все / All n=224		Юноши / Boys n=71		Девушки / Girls n=153	
	CAVI-R	CAVI-L	CAVI-R	CAVI-L	CAVI-R	CAVI-L
Среднее <i>Average Value</i>	5,639	5,89	5,8	6,008	5,58	5,9
Стандартная ошибка <i>Standard Error</i>	0,05	0,05	0,095	0,093	0,055	0,053
Медиана <i>Median</i>	5,7	5,9	5,8	6	5,7	5,9
Мода <i>Moda</i>	5,9	5,9	7,1	6,3	5,9	5,9
Минимум <i>Minimum</i>	3,6	4	3,6	4	3,6	4,2
Максимум <i>Maximum</i>	7,7	7,9	7,7	7,9	7,3	7,6

Таблица / Table 2

Распределения лиц молодого возраста по квартилям показателя CAVI
Distribution of young persons by quartile groups of CAVI index

CAVI-R		CAVI-L	
Все / All n=224			
Квартили <i>Quartile</i>	Абс / Abs (%)	Квартили <i>Quartile</i>	Абс / Abs (%)
Q1 3,6-5,1	62 (27,7)	Q1 4,0-5,5	62 (27,7)
Q2 5,2-5,7	60 (26,8)	Q2 5,6-5,9	52 (23,2)
Q3 5,8-6	48 (21,4)	Q3 6,0-6,4	67 (29,9)
Q4 6,1-7,7	54 (24,1)	Q4 6,5-7,9	43 (19,2)
Девушки / Girls n=153			
Квартили <i>Quartile</i>	Абс / Abs (%)	Квартили <i>Quartile</i>	Абс / Abs (%)
Q1 3,6-5,1	46 (30,1)	Q1 4,2-5,5	42 (27,5)
Q2 5,2-5,7	41 (26,8)	Q2 5,6-5,9	38 (24,8)
Q3 5,8-6,0	36 (23,5)	Q3 6,0-6,4	47 (30,7)
Q4 6,1-7,3	30 (19,6)	Q4 6,5-7,6	26 (17)
Юноши / Boys n=71			
Квартили <i>Quartile</i>	Абс / Abs (%)	Квартили <i>Quartile</i>	Абс / Abs (%)
Q1 4,1-5,3	21 (29,6)	4-5,5	20 (28,3)
Q2 5,4-5,8	19 (26,7)	5,6-6	17 (23,9)
Q3 5,9-6,25	13 (18,3)	6,1-6,4	17 (23,9)
Q4 6,26-7,7	18 (25,4)	6,5-7,9	17 (23,9)

(табл.2). Среди юношей в верхний квартиль, по R-CAVI и L-CAVI, попали 25,4 % и 23,9 %, а среди девушек — 19,6 % и 17,0 %, то есть последних практически на треть меньше по сравнению с юношами. Обратным соотношением отличается третий квартиль и примерно одинаковая представленность юношей и девушек характерна для первого и второго квартилей распределения обследованных лиц. Персентильный анализ показал, что 90-й персентиль для юношей, по R-CAVI и L-CAVI, составил 7,0 и 7,1, а для девушек он равнялся 6,4 и 6,7. Носителей таких значений и выше по изученному показателю с двух сторон среди студентов оказалось 11,3 % и 8,5 %, а среди студенток — 7,8 % и 9,2 %. Примечательно, что для всех уровней персентильного анализа показатель R-CAVI у юношей и девушек был ниже, по сравнению с уровнем L-CAVI. При этом особо значимые различия обсуждаемого параметра между левыми и правыми конечностями отмечены у представительниц слабого пола.

Установлено также, что сосудистый возраст превышал паспортный у 12,7 % юношей (9 из 71) и 7,8 % девушек (12 из 153). Именно поэтому их можно назвать носителями признаков раннего сосудистого старения или синдрома EVA. При этом среди юношей минимальное и максимальное превышение хронологического возраста составило 1-5 лет и 11-15 лет, по CAVI-R, а также 1-5 лет и 16-20 лет, по CAVI-L, а среди девушек — 1-5 лет, а также 10-15 лет, по CAVI-R и 1-5 лет и 18-22 года, по CAVI-L. Представление результатов в такой форме предопределяется интервальным формированием данных сосудистого возраста при обследовании пациентов на аппарате VaSera-1500 в соответствии с заложенной программой.

Данные описательной статистики (табл. 1) свидетельствуют о том, что средние значения для юношей R-CAVI и L-CAVI составили $5,80 \pm 0,09$ и $6,01 \pm 0,09$, а для девушек — $5,58 \pm 0,06$ и $5,90 \pm 0,05$ соответственно. Медиана для юношей по R-CAVI и L-CAVI равнялась 5,8 и 6,0, а для девушек — 5,7 и 5,9 соответственно. Колебания изучаемого показателя CAVI как слева, так и справа отличаются значительной выраженностью и среди юношей и среди девушек. Минимальные значения указанного параметра отличаются от его максимальных значений практически в два раза и у тех и у других.

Так как при анализе обсуждаемого показателя у различных групп пациентов ряд авторов используют подразделение выборки на квартили, в данной студенческой выборке также был проведён квартильный анализ полученных данных (табл.2). Среди юношей в верхний квартиль, по R-CAVI и L-CAVI, попали 25,4 % и 23,9 %, а среди девушек — 19,6 % и 17,0 %, то есть последних практически на треть меньше по сравнению с юношами. Обратным соотношением отличается третий квартиль и примерно одинаковая представленность юношей и девушек характерна для первого и второго квартилей распределения.

Персентильный анализ показал, что 90-й персентиль для юношей, по R-CAVI и L-CAVI, составила 7,0 и 7,1, а для девушек по этим показателям — 6,4 и 6,7 соответственно. Носителей таких значений и выше по изученному показателю среди студентов оказалось 11,3 % и 8,5 %, а среди студенток — 7,8 % и 9,2 %. Примечательно, что для всех уровней персентильного анализа показатель R-CAVI

у юношей и девушек был ниже, по сравнению с уровнем L-CAVI. При этом особо значимые различия обсуждаемого параметра между левыми и правыми конечностями отмечены у представительниц слабого пола.

Установлено также, что сосудистый возраст превышал паспортный у 12,7 % юношей (9 из 71) и 7,8 % девушек (12 из 153). Именно поэтому их можно назвать носителями синдрома EVA. При этом минимальное и максимальное превышение хронологического возраста среди юношей составило 1-5лет и 11-15лет по CAVI-R и 1-5лет и 16-20 лет, по CAVI-L, а среди девушек — 1-5лет и 10-15лет, по CAVI-R, и 1-5 лет и 18-22 года, по CAVI-L. Представление результатов в такой форме предопределяется интервальным формированием данных сосудистого возраста при обследовании пациентов на аппарате VaSera-1500 в соответствии с заложенной программой.

Обсуждение

Вышеизложенный материал подтверждает целесообразность проведения ангиологического скрининга среди активного населения, начиная с молодого возраста. Результаты свидетельствуют о наличии ускоренного сосудистого старения практически у каждого десятого представителя студенческой молодёжи в соответствии с данными представленной выборки обследованных. Университетские центры здоровья с этих позиций представляются весьма полезной структурой, способной апробировать наиболее значимые для ранней диагностики технологии и осуществлять на практике массовые диагностические мероприятия в молодёжной среде при условии наличия в этих центрах современной диагностической аппаратуры [9,10]. Опытные кадры, прошедшие традиционную клиническую подготовку интернистов широкого профиля с одновременным освоением специальных навыков диагностико-профилактической работы среди молодёжи при условии владения её возрастной психо-физиологической спецификой, также играют определяющую роль в налаживании внутривузовой системы студенческого здоровья-сбережения. Эти специалисты должны успешно владеть подходами не только клинической, но также и доклинической (преморбидной) диагностики. Кроме того, в некоторых вузах уже накоплен опыт, свидетельствующий об эффективном использовании центров студенческого здоровья в качестве базы профильных научных исследований и внедрения их результатов в практическую деятельность, направленную на коррекцию у обучающихся студентов выявленных ФР с учётом их принадлежности к той или иной группе риска [3].

Эксперты связывают появление у молодых людей синдрома EVA с современным стилем жизни, ассоциированным с широким распространением неправильного питания (фаст-фуда), курения, гиподинамии, высоких стрессорирующих нагрузок, с ухудшающейся экологической обстановкой и др. [7]. В связи с этим целесообразно интенсифицировать внедрение системы диагностического скрининга с целью своевременного выявления случаев раннего сосудистого старения по типу синдрома EVA среди лиц молодого возраста. Аналогичного подхода придерживаются китайские исследователи, выполнившие 26-летнее проспективное исследование параметров

сосудистой ригидности по показателю плече-лодыжечного индекса у 4623 школьников в возрасте 6-15 лет, проживавших в одном из индустриально развитых районов Китая [13]. Указанные авторы также подчёркивают большую склонность сосудистой стенки к ускоренному старению у мальчиков, по сравнению с девочками. Немногочисленные данные о состоянии сосудистой стенки у молодёжи, полученные с помощью показателя кардио-лодыжечного васкулярного индекса CAVI, осуществлены, в основном, на азиатской популяции [14]. По этой причине требуются дальнейшие исследования среди европейской молодёжи для получения соответствующих референсных значений обсуждаемого показателя для указанного возрастного контингента, проживающего в странах Европы.

К настоящему времени накоплены некоторые сведения о воздействии ФР на сосудистую жёсткость, причём получены они с помощью изучения различных показателей васкулярного статуса. Российские авторы, изучавшие особенности взаимосвязи между сосудистой жёсткостью, оценённой по показателю скорости пульсовой волны (СПВ), и наличием разных ФР у лиц активного возраста [15,16] и более зрелого возраста пришли к выводу о различной силе такой связи в разные временные промежутки жизни. В отличие от настоящих данных, результаты исследования, выполненного на 1347 жителей центральной Европы разного возраста с использованием кардио-лодыжечного индекса [17], показали наличие достоверного негативного влияния практически всех основных ФР на указанный параметр состояния сосудистой стенки. Правда, возраст этих обследуемых был несколько выше, чем у представленных студентов. Сходные данные получены также Soska V. Et al. [18].

С организационных позиций и с точки зрения превентивного менеджмента в условиях проведения массового ангиологического скрининга использованная нами оценка индекса CAVI по сравнению с определением СПВ имеет несколько положительных отличий. Современные исследователи [7,8] отмечают наличие следующих недостатков у определения сосудистой жёсткости по показателю СПВ:

1. Параметр заметно зависит от растягивающего воздействия АД на сосудистую стенку. Таким образом это не прямой показатель сосудистой жёсткости.
2. Оценка СПВ достаточно сложная и не очень удобная для применения в клинической практике процедура.
3. Определение СПВ очень зависит от точности измерения между двумя точками на поверхности тела, что подтверждено повторными измерениями.

Иными словами, для определения жёсткости артериальной стенки, по сравнению со СПВ, индекс CAVI имеет несомненные преимущества как производный показатель от широко известного бета-индекса [19,20]. Насто-

ящие результаты могут быть полезными для формирования подходов к определению нормативных показателей кардио-лодыжечного васкулярного индекса среди лиц молодого возраста. Но при создании этих нормативных значений следует также учитывать район проживания. Эти данные крайне важны для эффективного формирования групп сердечно-сосудистого риска среди учащейся молодёжи. Вместе с тем, данные результаты могут быть полезными для формирования подходов к определению нормативных показателей кардио-лодыжечного васкулярного индекса среди лиц молодого возраста. Но при создании этих нормативных значений следует также учитывать район проживания. Эти данные крайне важны для эффективного формирования групп сердечно-сосудистого риска среди учащейся молодёжи.

Выводы

1. Для корректного формирования нормативных показателей по кардио-лодыжечному васкулярному индексу для лиц молодого возраста следует учитывать наличие определённых гендерных различий и присутствие практически двукратных колебаний между минимальными и максимальными значениями указанного параметра в выборке объёмом более 200 человек. Надо помнить также о заметной асимметрии в значениях этого параметра в левых и правых сосудистых бассейнах, которая особенно выражена среди девушек.
2. Среди студентов-медиков признаки преждевременного сосудистого старения по типу синдрома EVA имеют место у 12,7 % юношей и у 7,8 % девушек. При этом максимальное превышение хронологического (паспортного) возраста для юношей может достигать 20 лет, а для девушек — 22 лет.
3. Полученные данные полезно учитывать при формировании групп повышенного сердечно-сосудистого риска среди учащейся молодёжи в процессе её диспансеризации в условиях организованных коллективов с целью дальнейшего формирования более индивидуализированных программ профилактического вмешательства. Целесообразно шире внедрять инструментальный ангиологический скрининг в процесс профилактических обследований лиц молодого возраста. Особую ценность у указанного контингента представляют диагностические технологии, нацеленные на выявление случаев преждевременной потери эластических свойств сосудистой стенки.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания МЗ РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кондрикова Н.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь социально-экономических факторов и показателей смертности населения. // *Профилактическая медицина*. – 2017. – Т. 20. – №1 – С.10-14. doi: 10.17116/profmed201720110-14

REFERENCES

1. Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kondrikova NV, Boytsov SA. The relationship of socio-economic factors and mortality among the population. *Preventive medicine*. 2017;20(1):10-14. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201720110-14

2. Тарасенко Е.А., Хорева О.Б. Государственная политика по профилактике заболеваний и формированию здорового образа жизни в регионах Севера России: опыт, новаторство, перспективы. // *Профилактическая медицина*. – 2017. – Т. 20. – №5 – С. 3-8. doi: 10.17116/profmed20172055-13
3. Евсевьева М.Е., Кошель В.И., Ерёмин М.В., Галькова И.Ю., Русиди А.В. и др. Скрининг ресурсов здоровья студентов и формирование вузовской профилактической среды. // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2015. – Т.37, №1. – С. 64-69. Doi: 10.14300/mnnc.2015.10009
4. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Ed. by Gielen S., De Backer G., Piepoli M., Wood D., Jennings C., Graham I. – Oxford: University Press; 2016.
5. Groenewegen K., den Ruijter H., Pasterkamp G. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. // *Eur J Prev Cardiol*. – 2016. – V. 23. – P. 264–74. doi:10.1177/2047487314566999
6. Cuende J.I. Vascular age versus cardiovascular risk: Clarifying concepts. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2016. – V.69. – 243–46. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.019
7. Suzuki K. Implications of CAVI in Helth Checkup. // *CAVI Now & Future. The Best Solution*. – 2015. – № 4. – P.18-25.
8. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жёсткости в клинической практике. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2016. – Т.15, № 2. – С. 4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
9. Li Y., Cordes M., Recio-Rodriguez J.I., Garcí'a-Ortiz L., Hanssen H., Schmidt-Trucksas A. Diurnal variation of arterial stiffness in healthy individuals of different ages and patients with heart disease. // *Scand J Clin Lab Invest*. – 2014. – V. 74. – P.155–162
10. Leeson P. Hypertension and cardiovascular risk in young adult life: insights from CAVI. // *Eur Heart J*. – 2017. – V. 19 (e-Suppl B). – P.25-29.
11. Григорян З.Э., Евсевьева М.Е. Кардиоренальные взаимоотношения на начальных стадиях хронической болезни почек. // *Нефрология и диализ*. – 2007. – V.9, № 2. – 173-177.
12. Ерёмин М.В., Евсевьева М.Е., Кошель В.И. Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани. Монография. – Ставрополь, СтГМУ; 2008.
13. Chu C., Dai Y., Mu J., Yang R., M.Wang, et al. Association of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort. // *J Hypertens*. – 2017. – V.35. – Suppl.1. – P.10-15.
14. Hayashi K., Yamamoto T., Takahara A., Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle index: theory and applications. // *J Hypertens*. – 2015. – V.33. – P.1742-1757.
15. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т.12. – № 2. – С.118-128. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128
16. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т.12, №3. – С. 244-52. Doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252
2. Tarasenko EA, Horev OB. Government policy on disease prevention and healthy lifestyle in the Northern regions of Russia: experience, innovations and prospects. *Preventive medicine*. 2017;20(5):3-8. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20172055-13
3. Evseyeva ME, Koshel VI, Eremin MV, Gal'kova IYu, Rusidi AV, et al. Screening resources of student health and the formation of University preventive environment. *Medical News of North Caucasus*. 2015;37(1):64-69. (In Russ.). doi: org/10.14300/mnnc.2015.10009
4. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Ed. by S. Gielen, G.De Backer, M. Piepoli, D. Wood, C. Jennings, I. Graham. Oxford University Press; 2016.
5. Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:264–74. doi:10.1177/2047487314566999
6. Cuende JI. Vascular age versus cardiovascular risk: Clarifying concepts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:243–46.
7. Suzuki K. Implications of CAVI in Helth Checkup. CAVI Now & Future. *The Best Solution*. 2015;4:18-25.
8. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Mishin VA, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
9. Li Y, Cordes M, Recio-Rodriguez JI, Garcí'a-Ortiz L, Hanssen H, Schmidt-Trucksas A. Diurnal variation of arterial stiffness in healthy individuals of different ages and patients with heart disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:155–162.
10. Leeson P. Hypertension and cardiovascular risk in young adult life: insights from CAVI. *Eur Heart J*. 2017;19 (e-Suppl B):25-29.
11. Grigoryan ZE, Evseyeva ME. Cardiorenal relationships in the initial stages of chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis*. 2007;9(2):173-177. (In Russ.).
12. Eremin MV, Evseyeva ME, Koshel VI. *Chronic tonsillitis and connective tissue dysplasia. Monograph*. Stavropol: StSMU; 2008. (In Russ.).
13. Chu C, Dai Y, Mu J, Yang R, Wang M, et al. Association of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort. *J Hypertens*. 2017;35(Suppl.1):10-15.
14. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle index: theory and applications. *J Hypertens*. 2015;33:1742-1757.
15. Strazhesko DI, Tkacheva ON, Akasheva DV, Dudinskaya EN, Agaltsov MV, et al. The relationship between various structural and functional features of the arterial wall and traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different ages. Part 1. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(2):118-128. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128
16. Strazhesko DI, Tkacheva ON, Akasheva DV, Dudinskaya EN, Agaltsov MV, et al. The relationship between various structural and functional features of the arterial wall and traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different ages. Part 2. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(3):244-252. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252
17. Wohlfahrt P, Cifkova R, Movsisyan N, Kunzova S. et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. *J Hypert*. 2017;35(11):2238-44.
18. Soska V, Frantisova M, Dobsak P, Dusek L, Jarkovsky J, Novakova M, et al. Cardio-ankle vascular index in subjects with dyslipidemia and other cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:443-451.

17. Wohlfahrt P, Cifkova R, Movsisyan N, Kunzova S, Lešovský J, et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. // *J Hypert* – 2017. – V.35. – №11. – P. 2238-44. doi: 10.1097/HJH.0000000000001437
18. Soska V, Frantisova M, Dobsak P, Dusek L, Jarkovsky J, et al. Cardio-ankle vascular index in subjects with dyslipidemia and other cardiovascular risk factors. // *J Atheroscler Thromb*. – 2013. – V.20. – P. 443-451.
19. Broadbridge C. Beta-Site Testing of the VaSera in Texas Clinic. CAVI Now & Future. // *The Best Solution*. – 2015. – V.4. – P. 26-30.
20. Алиева А.С., Бояринова М.А., Орлов А.В., Могучая Е.В., Колесова Е.П., и др. Сравнительный анализ методов диагностики субклинического поражения сосудов (на примере выборки эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – Т.134. – № 6. – С.20-26. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-20-26
19. Broadbridge C. Beta-Site Testing of the VaSera in Texas Clinic. CAVI Now & Future. // *The Best Solution*. – 2015. – V.4. – P. 26-30.
20. Aliyev AS, Boyarinova MA, Orlov AV, Moguchaya EV, Kolesova EP, et al. Comparative analysis of diagnostic methods of subclinical vascular lesions (for example sample epidemiological studies ESSE-RF). *Rusians Cardiological Journal*. 2016;134(6):20-26. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-20-26

Информация об авторах

Евсевьева Мария Евгеньевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, руководитель Центра студенческого здоровья, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. E-mail: evsevieva@mail.ru.

Ерёмин Михаил Владимирович, к.м.н., ЛОР-врач, Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия. E-mail: eremin2007@mail.ru.

Кошель Владимир Иванович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии с курсом ДПО, ректор, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. E-mail: r@stgmu.ru.

Фурсова Елена Николаевна, ассистент кафедры факультетской терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. E-mail: elenka85.08@inbox.ru.

Русиди Анжелика Васильевна, ассистент кафедры факультетской терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. E-mail: rusidi@mail.ru.

Харченко Маргарита Николаевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. E-mail: rita-kharchenkomargo@mail.ru.

Information about the authors

Maria E. Evseyeva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine «Faculty Therapy», Head of Student Health Center, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: evsevieva@mail.ru.

Mikhail V. Eremin, PhD, Doctor-Otolaryngologist, Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia. E-mail: eremin2007@mail.ru.

Vladimir I. Koshel, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with course of additional professional education, Rector, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: r@stgmu.ru.

Elena N. Fursova, Assistant of the Department of Internal Medicine «Faculty Therapy», Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: elenka85.08@inbox.ru.

Angelika V. Rusydi, Assistant of the Department of Internal Medicine «Faculty Therapy», Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: rusidi@mail.ru.

Margarita N. Kharchenko, Clinical Resident of the Department of Internal Medicine «Faculty Therapy», Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: rita-kharchenkomargo@mail.ru.

Получено / Received: 18.01.2018

Принято к печати / Accepted: 14.03.2018

© Мурашко А.О., Карпович Г.С., 2018
УДК 616.211-002
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-99-109

Методика поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм аллергического ринита

А.О. Мурашко, Г.С. Карпович

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

Цель: разработать методику поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм аллергического ринита на основании научно-практического исследования, организованного авторами статьи. **Материалы и методы:** группу исследования составили 60 пациентов в возрасте от 23 до 64 лет с диагнозом аллергический ринит на базе лечебно-диагностического учреждения г. Новосибирска в 2017 г. в формате анкетирования с дальнейшим анализом и синтезом полученных результатов исследования. **Результаты:** существующие варианты диагностики, лечения, профилактических мероприятий аллергического ринита требуют оптимизации. **Выводы:** разработана авторская методика поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, алергенспецифическая иммунотерапия.

Для цитирования: Мурашко А.О., Карпович Г.С. Методика поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм аллергического ринита. *Медицинский вестник Юга России.* 2018;9(2):99-109. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-99-109

Контакты: Мурашко Анна Олеговна, med.anna.m@mail.ru.

Method of phased diagnostics, treatment and implementation of measures for preventive forms of allergic rhinitis

A.O. Murashko, G. S. Karpovich

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Objective: To develop a method for phased diagnostics, treatment and implementation of measures to prevent appropriate forms of allergic rhinitis based on scientific and practical research organized by the authors of the article. **Materials and methods:** The study group comprised 60 patients aged 23 to 64 years with a diagnosis of allergic rhinitis based on the diagnostic and treatment facility in Novosibirsk in 2017, in the form of a questionnaire with further analysis and synthesis of the results of the study. **Results:** existing options for diagnosis, treatment, preventive measures of allergic rhinitis require optimization. **Summary:** the author's method of phased diagnostics, treatment and implementation of measures for the prevention of the corresponding forms of allergic rhinitis has been developed.

Keywords: allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, year-round allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy.

For citation: Murashko A.O., Karpovich G. S. Method of phased diagnostics, treatment and implementation of measures for preventive forms of allergic rhinitis. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(2):99-109. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-99-109

Corresponding author: Anna O. Murashko, med.anna.m@mail.ru.

Введение

В последние десятилетия в Западно-Сибирском регионе РФ наблюдается тенденция к росту аллергических заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых, одним из которых является аллергический ринит.

Аллергический ринит (АР) – это заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся *ежедневно* в течение не менее часа двумя или более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в поло-

сти носа, повторяющимся чиханием и нередко anosmией [1].

АР наблюдается у 10-25 % населения развитых стран [2], а его частота среди детей достигает, по данным некоторых авторов, 40 % [3]. Согласно эпидемиологическим данным, при обследовании 10 000 человек 23 % получили диагноз АР. При этом среди пациентов с диагностированным АР 53 % не получают лечения по разным причинам [4].

Цель исследования: разработать методику поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм аллергического ринита на основании научно-практического исследования, организованного авторами статьи.

Задачи исследования:

1. Рассмотреть существующие варианты диагностики, лечения, профилактических мероприятий АР.
2. Доказать необходимость в корректировке данных вариантов диагностики, лечения, профилактических мероприятий АР.
3. Разработать авторскую методику поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм АР.

Материалы и методы

При проведении настоящего исследования группу исследования составили 60 пациентов в возрасте от 23 до 64 лет с диагнозом аллергический ринит на базе лечебно-диагностического учреждения г. Новосибирска, в 2017 г., в формате анкетирования с дальнейшим анализом и синтезом полученных результатов исследования.

Результаты

1. *Этап получения данных анамнеза.* В процессе анкетирования выявлено, что 68 % опрошенных респондентов считают, что на личную беседу с врачом-оториноларингологом было потрачено минимальное количество времени, что не позволило им получить достаточную информацию как о самом заболевании, так и о дальнейшем лечении и профилактических мероприятиях, связанных с ним, 32 % опрошенных респондентов считают данный этап удовлетворительным (рис. 1).
2. *Этап диагностики.* 63 % опрошенных респондентов считают данный этап удовлетворительным, 26 % считают, что диагностика была проведена в минимальном объеме. У 11 % опрошенных респондентов впервые диагностика проведена на тяжелой степени тяжести, из них 6 % — ввиду позднего самостоятельного обращения, 5 % связывают с трудностями первичной записи на прием к врачу-оториноларингологу (рис.2).
3. *Этап лечения.* 58 % опрошенных респондентов считают данный этап удовлетворительным, из них 44 % удалось достичь стадии ремиссии. 42 % опрошенных респондентов связывают недостатки в лечении с коротким временем приема врача-

оториноларинголога, что не позволяет провести комплексную оценку и выдать соответствующие рекомендации. 83 % опрошенных респондентов получают комбинированное лечение у двух специалистов — врача-оториноларинголога и аллерголога-иммунолога (рис.3).

4. *Этап профилактических мероприятий.* 72 % опрошенных респондентов сообщают о минимально предложенных профилактических рекомендациях, отсутствие памяток, 28 % опрошенных респондентов считают данный этап удовлетворительным (рис.4).

Обсуждение

На сегодняшний день существуют ряд клинических рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике различных форм АР, однако в связи с выявленными данными в процессе исследования стал очевидным факт о необходимости их усовершенствования и разработке новых методик. Одной из них является «Алгоритм ведения пациентов с аллергическим ринитами», предложенной к.м.н., доцентом МГМСУ¹ И.С. Родюковой[5].

На основании анализа и синтеза данного алгоритма можно сделать вывод, что в научной статье к.м.н., доцента И.С. Родюковой акцентировано внимание на лечение АР с упрощенным определением формы заболевания. Однако следует отметить, что диагностический и профилактический аспект ведения пациентов с АР малоизучен.

Учитывая данный аспект, была разработана авторская методика поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм АР.

Рассмотрим этапы данной методики:

Этап 1. ВЫЯВЛЕНИЕ И АНАЛИЗ ЖАЛОБ ПАЦИЕНТОВ.

На данном этапе проводится комплексное выявление жалоб у пациентов на приеме врача-специалиста.

Основные симптомы АР:

1. Обильная водянистая ринорея с прозрачным секретом;
2. Затрудненное носовое дыхание, усиливающиеся ночью или в предутренние часы;
3. Зуд в полости носа;
4. Чихание, часто приступообразного характера;
5. Гипосмия или anosmia;
6. Офтальмологические симптомы: зуд, слезотечение, конъюнктивит, темные круги под глазами.

Таким образом, наличие *ежедневно минимум двух симптомов* из перечисленных у пациентов позволяет клинически сформулировать диагноз «аллергический ринит».

Далее необходимо определить частоту и продолжительность симптомов.

Наличие симптомов до 4-х раз в неделю или до 4-х недель в году соответствует *интермиттирующему* характеру течения, более 4 раз в неделю или 4 недель в году – *персистирующему* [6].

Степень тяжести заболевания определяется проявлением клинической картины заболевания:

¹ МГМСУ – Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова



Рис.1. Этап получения данных анамнеза

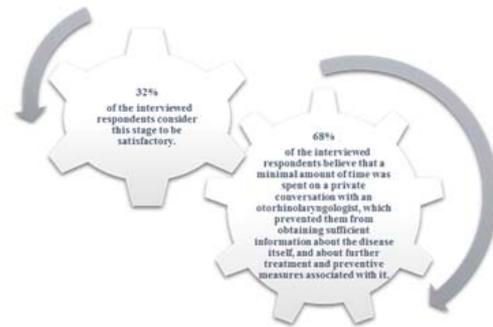


Figure 1. Stage of data acquisition.

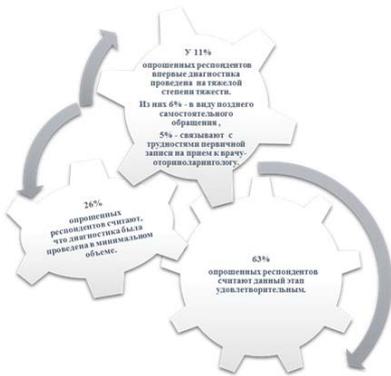


Рис. 2. Этап диагностики.

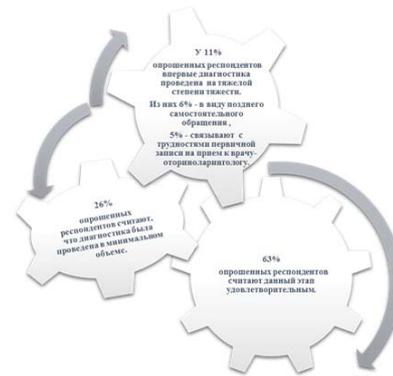


Figure 2. Stage diagnostics.

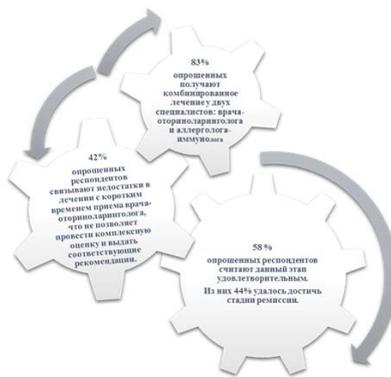


Рис. 3. Этап лечения.

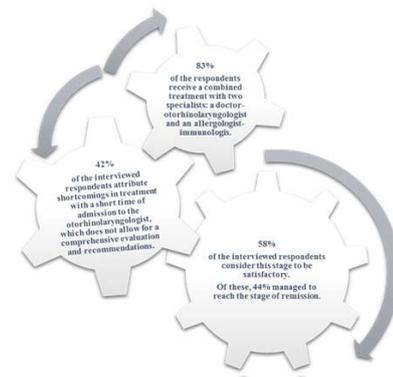


Figure 3. Stage of treatment.



Рис. 4. Этап профилактических мероприятий.



Figure 4. Stage of preventive measures.

- а) выраженность клинических симптомов;
- б) нарушение повседневной активности;
- в) нарушение сна.

Для удобства определения степени тяжести АР и дальнейшей работы внесено обозначение в виде возрастания количества «+»:

1. *Легкая (+)*: незначительные клинические проявления.
2. *Средняя (++)*: незначительные клинические проявления, нарушение сна и препятствие повседневной активности.
3. *Тяжелая (+++)*: значительные клинические проявления, невозможность совершать повседневную активность, нарушение сна.

Определение характера течения позволяет перейти к следующему этапу.

Этап 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОРМЫ АР.

Интерmittирующее и персистирующее течение АР позволяет выделить следующие формы: сезонный (САР) и круглогодичный (КАР) соответственно.

На данном этапе врачу необходимо окончательно провести дифференцировку и определение формы заболевания, собрать анамнез жизни больного.

В 2016 г. в г. Смоленске было проведено анкетирование 500 родителей первоклассников. Для этого впервые была разработана анкета, состоящая из 70 вопросов, разделенных на 10 блоков. Данное анкетирование направлено на выявление врачом-верифицированных аллергических заболеваний у детей, факторов риска аллергии, роли аллергенной безопасности среды обитания ребенка [7].

Однако несмотря на ряд преимуществ анкетирования, таких как: возможность получить колоссальный объем различных фундаментальных сведений о пациенте, в том числе о факторах риска, наследственности, что позволяет в дальнейшем более грамотно профилировать заболевание, имеется и ряд недостатков:

1. Данное анкетирование проводится только у детей на основе ответов родителей, что не позволяет объективно судить о полученной информации.
2. Проведение данного опроса в поликлинических условиях невозможно ввиду ограничения по времени приема.

К примеру, первичное обращение к врачу-оториноларингологу составляет² 16 минут, повторное посещение врача-специалиста устанавливается в размере 70-80% от норм времени, связанных с первичным посещением. Из приведенных норм времени приема до 35% времени затрачивается на оформление медицинской документации.

В связи с этим была создана анкета, которая представлена в виде схемы, состоящей из вопросов, задаваемых врачом (рис. 5).

Представленная разработка занимает минимальное количество времени на заполнение, так как каждые последующие вопросы задаются учитывая ответы на предыдущий вопрос. Таким образом, несмотря на небольшое количество вопросов, при использовании анкеты в

начале приема, врач получает избыточную информацию об анамнезе больного, а также возможность предполагать форму заболевания, выбор аллергенов для проведения кожных тестов и наличие факторов риска. Вся полученная информация врачом-специалистом позволит скорректировать мероприятия по профилактике пациента и членов его семьи.

Этап 3. ДИАГНОСТИКА.

После сбора анамнеза необходимо интерпретировать полученные результаты.

Важно учитывать корреляцию между клиническими и лабораторными обследованиями. Необходимо помнить о латентной сенсibilизация, которая встречается у 24% пациентов, выявляемой при кожных тестах [8].

Для точности результатов необходима предварительная подготовка в виде отмены антигистаминных препаратов минимум за 3 дня до исследований.

Диагностика АР:

1. *Физикальное и инструментальное обследование* – необходимо для подтверждения диагноза, дополнения симптомов проявления заболевания.

При проведении прямой риноскопии можно выявить:
– набухание слизистой оболочки носовой перегородки;

– отек нижних и средних носовых раковин, при этом слизистая оболочка носа:

- а) бледно-серая с голубым оттенком,
- б) бледно-розовая,
- в) ярко-красная в период обострения (рис. 6).

2. *Дополнительные инструментальные исследования*: эндоскопическое исследование носа, рентгенологическое исследование полости носа, компьютерная томография полости носа.

3. *Лабораторное исследование*. Цель: выявить эозинофилию в общем анализе крови, при цитологическом исследовании секрета из полости носа. Определение уровня общего Ig E, специфических антител классов Ig E и IgG4 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. Результаты выше нормы свидетельствуют в пользу аллергического компонента заболевания.

4. Аллергологические исследования:

1. Кожные:
 - а) скарификационные,
 - б) прик-тест,
 - в) внутрикожные.

2. Провокационные назальные тесты с atopическими аллергенами.

3. Радоиммунные.

4. Иммуноферментные.

Этап 4. ЛЕЧЕНИЕ

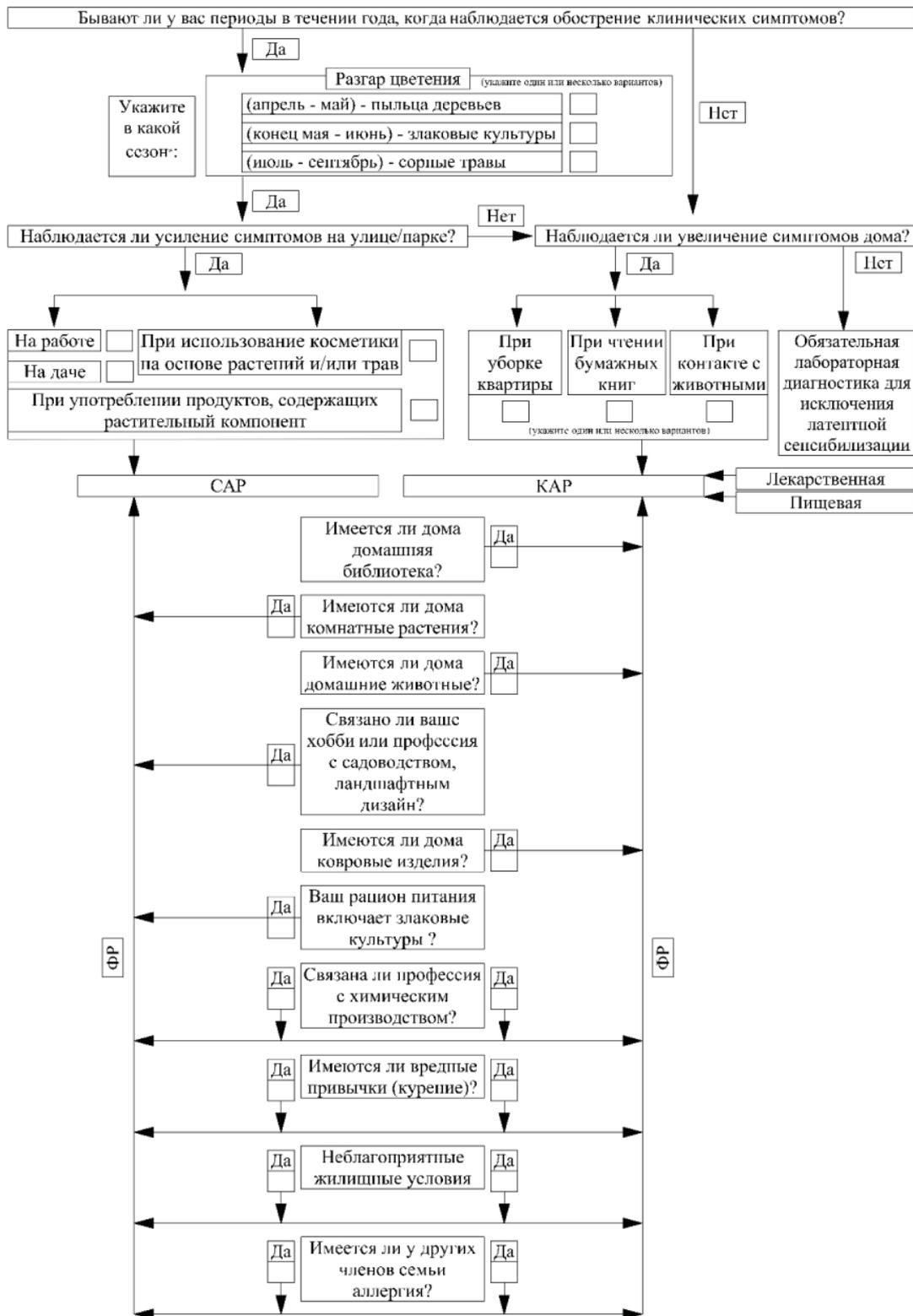
На данном этапе предлагается ступенчатая терапия.

После постановки диагноза необходимо решить вопрос госпитализации пациента в стационар (рис. 7).

2. Назначить следующую терапию:

а) *Немедикаментозная терапия* заключается в максимальном исключении контакта с причинно-значимыми аллергенами. Однако в большинстве случаев полностью

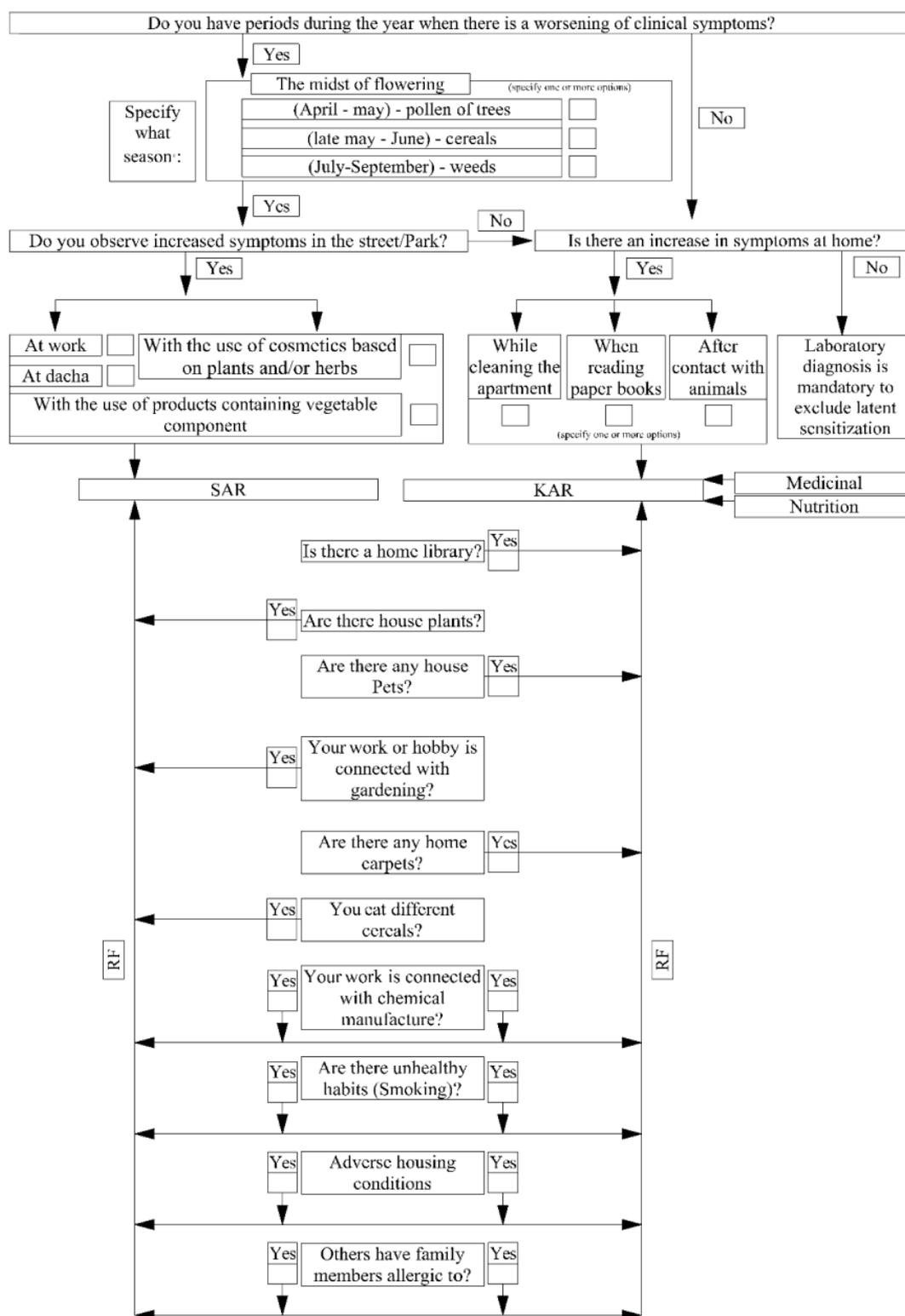
² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 июня 2015 г. N 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога».



*Примечание: ФР – фактор риска.

Весна (апрель): цветение березы, ольхи, клена, ивы, тополя (не вызывает пыльцевой сенсибилизации, является посредником в переносе пыльцы и других растений, распространен повсеместно). (май): хвойные деревья, цветение сирени, яблони, дуба. Лето (июнь): рожь, пшеница, пырей, райграс, ячмень, сахарный тростник, овсяница, лисохвост. Смешанный сезон (июль - сентябрь): лебеда, полынь, черныбыльник, амброзия.

Рис. 5. Анкета-схема диагностики заболевания АР. Факторы риска.



*Note: RF – a risk factor.

Spring (April): flowering birch, alder, maple, willow, poplar (not cause of pollen sensitization mediates the transfer of pollen and other plants, is widespread), etc. (may): coniferous trees, flowering lilacs, Crabapple, and oak. Summer (June): rye, wheat, Wheatgrass, ryegrass, barley, sugarcane, tall fescue, Liso-tail. Mixed season (July - September): quinoa, tarragon, mugwort, ragweed.

Figure 5. Questionnaire-the diagnostic scheme of the disease AR. Risk factors.



Рис. 6. Дифференциальная диагностика САР и КАР.

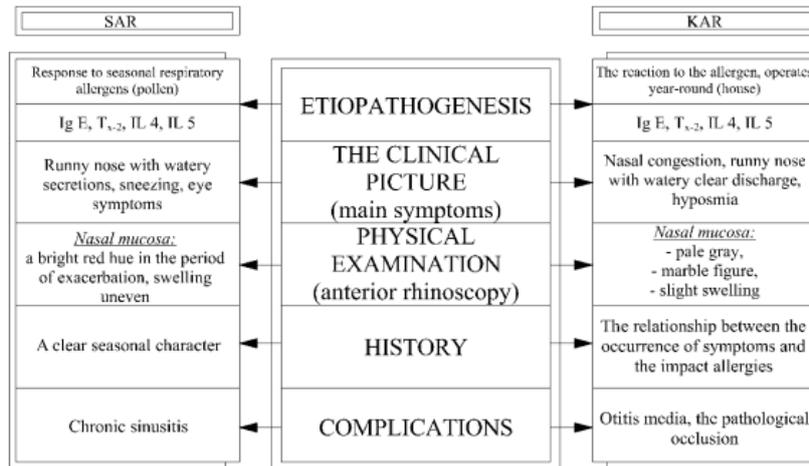
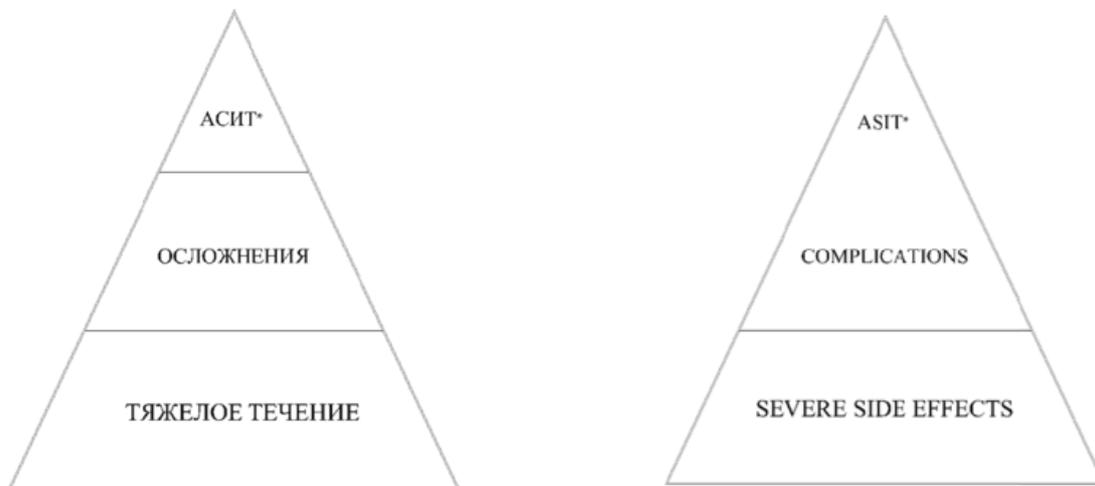


Figure 6. Differential diagnosis of SAR and KAR.



* Примечание: Краткосрочные схемы АСИТ.

* Note: Short-term schemes of ASIT.

Рис. 7. Триада госпитализации пациента в стационар.

Figure 7. The triad of patient care in the hospital.

исключить контакт с пыльцевыми аллергенами не представляется возможным, но даже частичная их элиминация снижает выраженность проявлений САР и потребность в медикаментозном лечении [9].

б) *Медикаментозная терапия.* Подбор препаратов лечения проводят индивидуально с учетом этиопатогенетической, патогенетической и симптоматической терапии.

Этиопатогенетическая терапия заключается в элиминационных мероприятиях, включая общие и индивидуальные рекомендации, с учетом экономической целесообразности. Этиопатогенетическая терапия подробно изложена в этапе 5.

Патогенетическая терапия. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – принцип лечения, который базируется на продолжительном введении пациенту аллергена и направлен на гипосенсибилизацию организма пациента. Основным положением является постепенное введение возрастающих концентраций причинно-значимого аллергена.

Курс проводится в 2 этапа:

1 этап. Введение малой дозы препарата с постепенным достижением оптимальной дозы.

2 этап. Оптимальная доза вводится регулярно основную часть курса лечения.

Методы применения препаратов, такие как: подкожные, инъекции, интраназальные, сублингвальные, пероральные, ингаляторные; их дозировка и вид подбираются индивидуально для каждого пациента. Продолжительность курса 3-4 года.

Симптоматическая терапия (антигистаминные препараты, топические глюкокортикоиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинэргические средства, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сосудосуживающие препараты).

Антигистаминные препараты являются базовой терапией. Их применение позволяет купировать основные клинические проявления заболевания, а именно воздействовать на провоцирующий фактор в виде гистамина. В настоящее время разработано 3 поколения препаратов. Назначение определенного вида препарата проводят с учетом возраста пациента, клинических проявлений и возможных побочных эффектов (табл.1).

Как было изложено выше, в научной статье к.м.н., доцента И.С. Родюковой [5] представлена исчерпывающая информация о лечении пациентов с АР в виде таблицы с учетом степени тяжести заболевания.

Этап 5. ПРОФИЛАКТИКА.

После сбора анамнеза и проведение анкетирования необходимо составить рекомендации с учетом факторов риска.

Предупреждение обострения и осложнения заболевания зависит в большой степени от полноценной профилактики, которая представлена общими и специальными методами.

Общие методы:

1. *Необходимо устранить или по возможности уменьшить контакт с аллергеном.* Данный пункт является квинтэссенцией лечения аллергии. Эффект элиминации проявляется через несколько недель.

2. *Гипоаллергенная диета.* Исключение продуктов с

высокоаллергенными свойствами, к ним относятся: орехи, клубника, земляника, малина, мед, цитрусовые, грибы, различные специи, шоколад, кофе, какао, дыня и др. Длительность такой диеты во время обострения АР составляет минимум 7-10 дней для взрослых и детей.

3. *Общие рекомендации пациенту с наличием причинно-значимого аллергена:*

а) проводить влажную уборку помещения минимум 2 раза в неделю;

б) обеспечить вентиляцию помещения, достичь уровня отметки до 40% влажности;

в) использовать вакуумные или высокоэффективным сухим воздушным фильтром пылесосы.

Специальные методы:

I. САР:

1. *Специфическая диета с учетом причинно-значимого аллергена:*

Сенсибилизация к пыльце деревьев: орехи, фрукты, растущие на деревьях и кустарниках, морковь, петрушка, сельдерей. Видовой ассортимент древесных растений, произрастающий в Западно-Сибирском регионе, представлен в научной статье канд. арх. О.О. Смолиной [10].

а) Сенсибилизация к пыльце злаковых трав: хлеб, хлебобулочные изделия, хлебный квас, изделия из муки, геркулес, овсянка, кофе, какао, копченая колбаса.

б) Сенсибилизация к пыльце сорных трав: дыня, семечки, халва, майонез, арбуз, кабачки, баклажаны, горчица, подсолнечное масло.

в) Сенсибилизация к плесневым и дрожжевым грибам: дрожжевое тесто, квашеная капуста, пиво, квас, сыр, вина, ликеры, сахар, фруктоза, сорбит, ксилит; другие продукты, подвергшиеся ферментации в период приготовления [11].

2. *Мониторинг и прогнозирование сезонов цветения растений.* Во время сезона цветения ограничить пребывания вне дома, соблюдение диеты предложенной выше, обязательно во время цветения выезжать в другую климатическую зону.

3. В сезон цветения ограничить открывание окон, использовать индивидуальные средства защиты (маска, очки).

4. Установить кондиционер в квартире и машине с фильтрами, не пропускающими пыльцу.

II. КАР:

1. *Домашние животные.* При КАР и особенно подтвержденной аллергии на шерсть домашних животных необходимо исключить контакт с животным в квартире/не заводить животных. Исключить посещения заведений с животными (зоопарк, цирк). Важно объяснить пациентам, что безаллергенных животных не существует.

1 вариант. После удаления животного из квартиры необходимо провести неоднократную уборку помещений для окончательного удаления следов слюны, экскрементов, перхоти, шерсти животного. Аллергены кошки сохраняются в жилом помещении даже после удаления животного в течение длительного времени (около 6 мес.) [12].

2 вариант. Ограничить посещение спальни комнаты животным. Обязательно заменять комплект одежды после контакта, а также необходимо регулярно очищать ковры, матрасы от шерсти животных.

Таблица / Table 1.

Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов.
Comparative characteristics of antihistamines

Признаки <i>Signs</i>	Поколения <i>Generation</i>		
	1	2	3
Препараты <i>The drugs</i>	Дифенгидралин <i>Diphenhydramine</i> Клемастин <i>Clemastin</i> Мебгидролин <i>Mebhydrolin</i> Прометазин <i>Promethazine</i> Хлорпиралин <i>Hloropiramin</i>	Астемизол <i>Astemozole</i> Лоратадин <i>Loratadine</i> Терфенадин <i>Terfenadine</i> Цетиризин <i>Cetirizine</i> Эбастин <i>Ebastine</i>	Дезлоратадин <i>Desloratadine</i> Левочетиризин <i>Levocetirizine</i> Рупатадин <i>Rupatadine</i> Сехифенадин <i>Sahinefendi</i> Фексофенадин <i>Fexofenadine</i>
Снотворное, седативное действие <i>Cross, sedative effect</i>	+	-	-
Холинолитическое действие <i>Holinoliticscoe effect</i> (соответственно проникают через гематоэнцефалический барьер)	+	-	-
Терапевтический эффект <i>Therapeutic effect</i>	Кратковременный эффект до 4-8 ч. <i>Short-term effect up to 4-8 h.</i>	Длительный эффект до 24 ч. <i>Lasting effect up to 24 h.</i>	Длительный эффект до 24 ч. <i>Lasting effect up to 24 h.</i>
Кратность приема <i>Reception frequency</i>	2-3 p/сут. <i>2-3 p/day.</i>	1 p/сут. <i>1 p/day.</i>	1 p/сут. <i>1 p/day.</i>
Толерантность <i>Tolerance</i>	Тахифилаксия <i>Tachyphylaxis</i>	-	-
Дополнительные эффекты <i>Additional effects</i>	Местноанестезирующий эффект <i>Local anesthetic effect</i>	Пролонгация препарата <i>Prolongation of the drug</i>	Противовоспалительный эффект <i>Anti-inflammatory effect</i>
Побочные эффекты <i>Side effects</i>	Нарушение психомоторных функций. <i>Violation of psychomotor functions</i> Холинолитическое действие. <i>Holinoliticscoe effect.</i> Кардиотоксичность. <i>Cardiotoxicity.</i> Влияние на физическую активность и умственную деятельность. <i>Influence on physical activity and mental activity.</i>	Кардиотоксичность <i>Cardiotoxicity</i> (Астемизол <i>Astemozole</i> Терфенадин <i>Terfenadine</i>)	-
Средняя цена в аптеках г. Новосибирска в 2017 г. <i>Average price in Novosibirsk pharmacy, 2017</i>	от 10 - 100 руб. <i>from 10 - 100 ruble</i>	от 100 - 300 руб. <i>from 100 - 300 ruble</i>	от 400 руб. и выше <i>from 400 ruble and above</i>

2. Сенсibilизация к клещам домашней пыли.

1. Заменить:

а) пуховые, шерстяные постельные принадлежности на синтетические;

б) мебель с тканевым покрытием на кожаную обивку;

в) ковровые покрытия на линолеум, деревянное покрытие.

2. Обязательные мероприятия:

а) проводить влажную уборку помещения минимум 2 раза в неделю;

NB! Для исключения периода обострения по возможности исключить участие пациента в уборке помещений.

- б) регулярно стирать подушки, одеяла, шторы в горячей (55° - 60° С) воде, минимум 1 раз в 2 недели;
- в) убрать мягкие игрушки из спальни комнаты;
- г) подвергать прямому солнечному воздействию матрасы, шторы;
- д) использовать защитные чехлы для верхней одежды, закрытые шкафы.

3. *Сенсибилизация к плесневым грибам.* Помимо общих рекомендаций, необходимо:

- а) обрабатывать ванные комнаты и другие места скопления плесени 5% раствором аммиака либо специальными средствами, предложенными производителями;
- б) не использовать обои, покрасить стены, заменить на кафель;
- в) не участвовать в садовых работах осенью.

Заключение

АР является одним из распространенных заболеваний дыхательной системы в Российской Федерации среди взрослого и детского населения. Грамотное лечение и вовремя выявленное заболевание позволяет минимизировать ухудшение качества жизни пациента, достичь ремиссии и не допустить развития осложнений АР. Данная научная статья позволяет использовать предложенную методику поэтапного диагностирования, лечения и реализации мероприятий по профилактике соответствующих форм АР, а также основы гипоаллергенной индивидуальной диеты в практике врача-специалиста на

приеме, тем самым увеличивая время на личную беседу с пациентом, а также могут быть использованы в учебном процессе студентами, аспирантами при изучении данного заболевания.

Основные выводы:

1. Разработанная методика позволит оптимизировать коммуникационный процесс в системе «врач-пациент»:
 - а) Анкета-схема диагностики заболевания позволяет быстро и качественно получить полную информацию от пациента, в том числе уточнить факторы риска заболевания для дальнейшей профилактики.
 - б) Наглядная сравнительно-дифференциальная диагностика САР и КАР является универсальным помощником на диагностическом этапе.
 - в) На этапе лечения необходимо помнить о триаде случаев госпитализации пациента в стационар.
 - г) Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов в виде таблицы предоставляет возможность подобрать необходимый препарат с учетом терапевтического и побочных эффектов и кратностью приема.
 - д) Элиминационные мероприятия, представленные в формате общих и специальных методов, могут быть использованы как в устной беседе на приеме, так и в печатных изданиях, выдаваемых пациентам.

Данная методика находится в стадии апробации при поликлинических условиях и в учебно-практическом процессе.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита.* – М.: 2013. – 19 с.
2. Wallace, D.V., Dykewicz, M. S., Bernstein, D. I., Blessing-Moore J., Cox L., et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2008. - Vol. 122. Suppl. 2. - P. 1—84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003
3. Berger W.E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. // *Paediatr. Drugs.* - 2004. - Vol. 6, No 4. - P. 233—250.
4. Овчинников А.Ю. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. // *Эффективная фармакотерапия.* –2016. – №20. – С.38-39.
5. Родюкова И.С. Алгоритм ведения пациентов с аллергическими ринитами. // *Медицинский совет.* –2011. – № 9-10. – С.66-71.
6. Лопатин А.С. Алгоритмы диагностики и лечения аллергического и вазомоторного ринита. // *Русский медицинский журнал.* – 2002. – №17 (Т.10). – С.761-769.
7. Мешкова Р.Я., Очуренко А.Е., Стунжас О.С. Разработка и внедрение анкеты по выявлению аллергических заболеваний у детей. // *Смоленский медицинский альманах.* – 2016. – №3 – С.132-136.
8. Федоскова Т.Г. Особенности ведения больных круглогодичным ринитом при острых респираторных инфекциях. // *Русский медицинский журнал.* –2011. – № 8 (Т. 19). – С. 518–521.

REFERENCES

1. *Russian Association of allergologists and clinical immunologists. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of allergic rhinitis.* Moscow; 2013. (In Russ).
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(Suppl.2.):1—84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003
3. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr. Drugs.* 2004;6(4):233—250.
4. Ovchinnikov Y. Allergic rhinitis: a new solution to an old problem. *Effective pharmacotherapy.* 2016;(20):38-39. (In Russ).
5. Rodyukova I. Algorithm for management of patients with allergic rhinitis. *Medical advice.* 2011;(9-10):66-71. (In Russ).
6. Lopatin A. Algorithms of diagnosis and treatment of allergic and vasomotor rhinitis. *Russian medical journal.* 2002;10(17):761-769. (In Russ).
7. Meshkov R, Occurrence A, Stanzas O. Design and implementation of questionnaires for the detection of allergic diseases in children medical almanac. *Smolensk medical almanac.* 2016;(3):132-136. (In Russ).
8. Fedoskova T. Features of patients year-round rhinitis for acute respiratory infections. *Russian medical journal.* 2011;19(8):518–521. (In Russ).
9. Kumacheva G. Seasonal allergic rhinitis: modern treatment modalities. *Vestnik of modern clinical medicine.* 2015;8(3):45. (In Russ).
10. Smolina O. The creation of a methodology for modeling objects arborsculpture. *Privolzhskiy nauchny zhurnal.* 2015;(4):117-122. (In Russ).

9. Камашева Г.Р., Надеева Р.А., Амиров Н.Б. Сезонный аллергический ринит: современные возможности терапии. // *Вестник современной клинической медицины*. – 2015. – №6 (Т. 8). – С.44-48.
10. Смолина О.О. Создание методологии моделирования объектов арборскультуры. // *Приволжский научный журнал. Нижегород. гос. архитектур.-строит. ун-т*. – 2015. – № 4 (36). – С. 117-122.
11. Аллергический ринит, лечение и профилактика. – Доступно по: <http://venus-med.ru/therapy/4933-allergicheskij-rinit-lechenie-i-profilaktika.html>. Ссылка активна на 21.11.2017
12. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Кубанова А. А., Ильина Н. И., Курбачёва О. М. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2016. – № 3(Т.15). – С.279–294.
11. Allergic rhinitis, treatment and prevention. [Elektronny resurs]. Available from: <http://venus-med.ru/therapy/4933-allergicheskij-rinit-lechenie-i-profilaktika.html>. Accessed on November 21, 2017. (In Russ).
12. Namazova-Baranova L, Baranov A, Kubanova A, Ilyin N, Gorbacheva O, et al. Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Issues of modern Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).

Информация об авторах

Мурашко Анна Олеговна – студент, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия. E-mail: med.anna.m@mail.ru

Карпович Глеб Сергеевич – студент, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия. E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Information about the authors

Anna O. Murashko – student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: med.anna.m@mail.ru

Gleb S. Karpovich – student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Получено / Received: 26.11.2017

Принято к печати / Accepted: 01.02.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-008.6-056.7

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-110-115

Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики)

О.А. Бугаенко¹, Т.А. Сиротченко¹, Г.Г. Бондаренко¹, М.М. Вельковская²

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Украина

Статья посвящена редкому синдрому с неясным ходом наследования. Описываются этиология, фенотипические признаки, симптомы, на основании которых педиатр и генетик могут заподозрить амстердамскую карликовость. Кратко изложены общие принципы лечения. Приведено клиническое наблюдение у ребенка Р. в возрасте 16 лет с полиорганным поражением.

Ключевые слова: амстердамская карликовость, синдром Корнелии де Ланге, дети.

Для цитирования: Бугаенко О.А. Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики). *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):110-115. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-110-115

Контакты: Бугаенко Оксана Александровна, kseniabugaenko@mail.ru.

Syndrome of Cornelia de Lange

O.A. Buhayenko¹, T.A. Sirotchenko¹, G.G. Bondarenko¹, M.M. Velkovchenko²

¹Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

²Lugansk Republican Children's Clinical Hospital, Lugansk, Lugansk People's Republic

The article is devoted to rare syndrome of uncertain course of succession. Describes the etiology, phenotypic characteristics, symptoms, based on which a pediatrician and geneticist may suspect the Amsterdam dwarfism. Principles of treatment summarize the general. Clinical observation of the child R. 16 years old with multiple organ failure was conducted.

Keywords: Amsterdam dwarfism, Cornelia de Lange syndrome, children.

For citation: Buhayenko O.A., Sirotchenko T.A., Bondarenko G.G., Velkovchenko M.M. Syndrome of Cornelia de Lange. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):110-115. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-110-115

Corresponding author: Oksana A. Buhayenko, kseniabugaenko@mail.ru.

Введение

Синдром Корнелии де Ланге – это редкая врожденная патология (относится к орфанным болезням), характеризующаяся тем, что ребенок рождается со сразу заметными множественными стигмами дизэмбриогенеза. Впоследствии у младенца обнаруживаются еще и признаки умственной отсталости [1,2].

Первым сделал описание синдрома как самостоятельного заболевания немецкий врач В. Брахман в начале XX в. Несколько позже педиатр из Нидерландов Корнелия де Ланге (де Ланж) вела двух маленьких пациенток, страдающих этим заболеванием, и на материалах наблюдений подробно описала его. Эта патология может еще называться синдромом Брахмана де Ланге или дегенеративным низом типа «Амстердам», т.к. трое детей с этим диагнозом жили в столице Нидерландов.

Заболевание встречается у новорожденных с частотой от 1:30000 до 1:10000, соотношение мальчиков и девочек — 1:1. Тип наследования не уточнен, известны семейные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования. У большинства больных кариотип нормальный. Синдром является генетически гетерогенным, обусловленным мутациями в гене NIPBL, SVC3, микродупликацией локусов q25-q29 хромосомы 3. Всего на данный момент известно более 400 случаев этого заболевания в разных странах [3,4].

В последнее время предполагают влияние на развитие данной патологии ряда следующих факторов риска:

1. Наличие в семейном анамнезе этого синдрома, т.к. в этом случае (если предположение о рецессивном способе передачи гена верно) возможность появления следующего ребенка с патологией составляет 25%.

2. Степень вероятности повторения ситуации в оди-
ночных эпизодах при отсутствии хромосомных
мутаций у родителей теоретически равна 2 %.
3. Преобразования хромосом могут возникать вслед-
ствие тяжелых инфекций и интоксикаций, пере-
несенных будущей матерью в первые три месяца
беременности, побочных действий химиотерапев-
тических лекарственных средств и некоторых фи-
зиотерапевтических процедур.
4. Генным мутациям могут способствовать эндо-
кринные заболевания матери и радиация.
5. Солидный возраст отца ребенка, либо материн-
ский возраст более 35 лет.
6. Мать и отец — кровные родственники.

В клинической картине синдрома выделяют следу-
ющие основные признаки:

- «причудливое лицо», а именно густой для ново-
рожденного волосистой покров головы, соединен-
ные брови и длинные загнутые ресницы, деформа-
ция ушей и маленький нос с открытыми спереди
ноздрями, большой носогубный фильтр, тонень-
кая красная кайма верхней губы, опущенные угол-
ки губ;
- микроцефалия головного мозга;
- брахицефалия (уменьшение высоты черепа с одно-
временным увеличением его горизонтального раз-
мера);
- патологии полости рта и носоглотки (атрезия хоан,
аркообразное небо с расщелиной, сбой в процессе
прорезывания молочных зубов);
- дисфункции зрения (страбизм, нарушения формы
хрусталика, роговицы глаза, близорукость, атро-
фия зрительного нерва);
- укороченные конечности и другие их аномалии;
- «мраморный» рисунок кожи;
- задержка полового развития;
- гипертрихоз;
- эпизодическая судорожная готовность, гипотонус,
гипертонус мышц;
- карликовость;
- умственная отсталость разной степени (от незна-
чительных отклонений от нормы (редко) до оли-
гофрении и имбецильности в большинстве случа-
ев [5,6,7,8,9].

Первые признаки заболевания визуально заметны
уже у новорожденных. Кроме внешних особенностей,
обращает на себя внимание маленький вес ребенка при
рождении, который составляет 2/3 веса здорового ребен-
ка, родившегося на аналогичном сроке беременности.
Для новорожденных характерно наличие респиратор-
ного дистресс-синдрома из-за специфического строения
носоглотки, поэтому в анамнезе у этих пациентов реги-
стрируются частые инфекционно-воспалительные забо-
левания дыхательных путей [6,7,8].

При вскрытии умерших больных обнаруживаются
разнообразные дефекты головного мозга (недоразвитие
нижней лобной извилины, расширение желудочков, дис-
плазия и гипоплазия извилин), гистология нередко пока-
зывает выраженную поперечную исчерченность нейро-
нов внешнего зернистого слоя коры больших полушарий
и расстройство топографии нейронов мозжечка.

Более чем в половине всех случаев амстердамско-
му нанизму сопутствуют дефекты в структуре сердца
(аортолегочное окно; незарощенная перегородка, разде-
ляющая как предсердия, так и желудочки, часто в ком-
бинации с сосудистыми нарушениями; тетрада Фалло),
дефекты в структуре ЖКТ (в основном, нарушения по-
ворота кишечника), мочеполовой системы (кистозные
образования почек, одиночные и множественные, иногда
подковообразная почка и гидронефротические ее изме-
нения, крипторхизм, двурогая матка) [9,10].

Это заболевание, характеризующееся множеством де-
фектов развития, является по своей сути пока еще не рас-
крытой генетической аномалией, которая начинается в
период формирования эмбриона. Процесс, запущенный
патогенным фактором, продолжается и усугубляется в
дальнейшем, после рождения ребенка.

Выделяют два варианта синдрома: классический, со
значительной задержкой физического и интеллектуаль-
ного развития, грубыми пороками развития, и стертый,
с лицевыми и малыми скелетными аномалиями, но по-
граничной задержкой психомоторного развития и от-
сутствием грубых пороков. Диагноз устанавливают на
основании фенотипа, исследования кариотипа и методов
цитогенетического анализа [2,6].

Специфического лечения не существует. Применяют
нейрометаболические, ноотропные препараты, витами-
ны, симптоматическую терапию, коррекцию логопедиче-
скую, психологическую.

Профилактика

Профилактикой синдрома, факторы возникновения
которого точно не установлены заниматься сложно. Од-
нако с учетом известных источников генных мутаций
можно рекомендовать в качестве профилактических мер:

- предотвращение зачатия детей от матери и отца,
являющихся кровными родственниками;
- тщательно обследоваться в случае возможности
позднего материнства и отцовства;
- беременным женщинам следует избегать зараже-
ния вирусными инфекциями, особенно в первом
триместре, а в случае заражения, применять лекар-
ственную терапию только по назначению врача;
- женщины и мужчины, в семейном анамнезе ко-
торых были случаи синдрома Корнелии де Ланге,
обязательно должны посетить медико-генетиче-
скую консультацию;
- во время беременности женщинам, в семейном
анамнезе которых наблюдались случаи синдрома
Корнелии де Ланге, обязательно нужно обследо-
ваться на наличие протеина-А плазмы крови.

Прогноз

Продолжительность жизни зависит от многих фак-
торов, главными из них можно назвать степень тяжести
пороков жизненно важных органов, их раннюю диагно-
стику и качество хирургических вмешательств по их лик-
видации.

При аномалиях развития, несовместимых с жизнью,
ребенок умирает на первой неделе жизни. В случае их не-

значительности или своевременного устранения хирургическим путем, больной с синдромом Корнелии де Ланге может прожить достаточно долго. Прогнозирование осложняется отсутствием сопротивляемости организма больных с данным синдромом ординарным, неопасным для обычных людей инфекциям, например, вирусным, которые тоже становятся причиной ранней смерти таких больных.

Средняя продолжительность жизни — примерно 12-13 лет, по некоторым источникам больные со стертой формой заболевания или удачно проведенными операциями по устранению дефектов развития иногда дожили до пятого-шестого десятка лет [1,2].

Клинический случай

Опекуны больного Р., 15.10.2000 г.р., впервые обратились за помощью в республиканскую детскую больницу г. Луганска с жалобами на задержку физического и умственного развития у ребенка, снижение аппетита, периодические судорожные припадки, вздутие и увеличение в объеме живота.

Из анамнеза жизни больного известно, что мальчик родился от третьей беременности, протекавшей на фоне злоупотребления алкоголем, III срочных родов, с массой тела 2800 г., длиной — 52 см, окружностью головы — 33 см, окружностью груди — 32 см, оценкой по шкале Апгар — 8. Период новорожденности протекал на фоне затянувшейся физиологической желтухи. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2-х месяцев, затем — на искусственном (коровье молоко). На первом году жизни часто болел простудными заболеваниями (ОРВИ), вслед-

ствие чего ребенок получал вакцинацию с отставанием от календаря прививок.

Мальчик проживал в социально-неблагополучной семье, где мать и отец злоупотребляли алкоголем и бродяжничали.

Неоднократные попытки участкового педиатра направить ребенка на обследование в ЦРБ к врачу-психиатру и невропатологу категорически отклонялись. В возрасте 1 года после осмотра детским неврологом был выставлен диагноз: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, перинатально обусловленное, гидроцефальный синдром, задержка психомоторного развития.

В 4-летнем возрасте хирургами диагностирована декомпенсированная врожденная патология кишечника (мегадолихоколон) на фоне дистрофии III степени и гипертрихоза. Из-за частых ОРВИ только через 6 месяцев произведена левосторонняя гемиколэктомия по Ребейну.

Объективный статус: рост — 125,3 см (-5,1 сигмальных отклонений), масса тела — 11 кг 900 г. (ИМТ=7,4, <3 перцентили для соответствующего пола и возраста). Продуктивному контакту не доступен, речь не развита. На обращенную к нему речь не реагирует. Инструкции не выполняет. Интеллектуально-мнестические функции развиты по олигофреническому типу, соответствуют выраженной имбецильности. Себя не обслуживает. Не встает, не ходит, пользуется горшком. Ест при помощи медицинского персонала. Наблюдается эпизодическая судорожная готовность.

Кожные покровы «мраморной» окраски, выражена венозная сеть на передней брюшной стенке. Отмечается чрезмерное оволосение всего тела, брови густые, густой волосяной покров головы (рис. 1).



Рисунок 1. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге.
Figure 1. Phenotypic features of a child with Cornelia de Lange.

Деформация ушей и маленький носик, большой носогубный фильтр, относительно тонкая красная кайма верхней губы, уголки губ опущены. Язык влажный, обложен белым налетом.

Дистрофия мышц с выраженным гипертонусом в верхних и нижних конечностях, деформация грудной клетки, кисти непропорционально большие (рис. 2).

Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная при пальпации. Дыхание ритмичное, везикулярное. Частота дыханий — 18 в минуту. Тоны сердца — ритмичные, ясные. АД — 90/60 мм. рт. ст. Живот увеличен в объеме, вздут, перистальтика усилена. Печень выступает на 3,0 см из-под реберной дуги. Стул кашицеобразный, обильный, зловонный, до 3-4 раз в сут-



Рисунок 2. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге.
 Figure 2. Phenotypic features of a child with Cornelia de Lange.



Рисунок 2. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге.
 Figure 2. Phenotypic features of a child with Cornelia de Lange.

ки. Диурез не нарушен. Половое развитие соответствует I стадии по Таннеру (F1, P1, Ax1, G1), объем яичек — 4 см, длина полового члена — 3 см, индекс маскулинизации = 1,8, что соответствует допубертатным значениям (рис. 3).

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Hb — 112 г/л, лейкоциты — 5,8 г/л, эритроциты — 3,7 г/л, СОЭ — 3 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность — полная, плотность 1015, эпителий плоский ед. в поле зрения, лейкоциты ед. в поле зрения.

Оральный тест толерантности к углеводам: гликемия натощак — 4,5 ммоль/л, через 2 часа — 4,3 ммоль/л.

Калий — 3,64 ммоль/л (норма 3,5-5,3), натрий — 136,5 ммоль/л (норма 135-148), кальций ионизированный — 1,24 ммоль/л (норма 1,13-1,31), общий холестерин — 4,98 ммоль/л (норма до 5,2), триглицериды — 1,0 ммоль/л (норма 0,56-1,67), мочевины крови — 2,6 ммоль/л (норма 2,5-6,43), креатинин крови — 0,059 ммоль/л (норма 0,035-0,124).

Инструментальные исследования:

ЭКГ — ритм синусовый. ЭКГ расположена вертикально. Синусовая тахикардия, нарушение метаболических процессов в миокарде.

ЭЭГ: эпилептичность не зарегистрирована.

Рентген кистей рук — костный возраст соответствует 8 годам.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства — признаки гепатомегалии, неполное удвоение левой почки.

УЗИ щитовидной железы: железа расположена в типичном месте, не увеличена, капсула не уплотнена, однородной эхоструктуры, объем железы по методу Brunp: правая доля — 2,02 см³, левая — 2,05 см³.

Проведены консультации специалистов.

Окулист: ОИ — спокойны, глазное дно — диски зрительных нервов деколорированы, четкие, сосуды обычные. (Примечание: деколорирование дисков зрительных нервов встречается при различных наследственных заболеваниях и отражает начинающуюся атрофию ДЗН).

Генетик: кариотипирование — набор хромосом 46ХУ, половой хроматин — 0 %. Заключение: синдром Корнелии де Ланге, задержка психического развития.

Эндокринолог: задержка физического развития, низкий, вторичный гипогонадизм.

Логопед: общее недоразвитие речи II–III уровня.

Сурдолог: двусторонняя нейросенсорная тугоухость II–III ст.

Нефролог: неполное удвоение левой почки.

Кардиолог: вторичная миокардиодистрофия, СН I.

Невролог: детский церебральный паралич резидуального генеза, стойкая ремиссия, стойкие выраженные двигательные расстройства, грубая задержка моторного

и психоречевого развития. Врожденная гидроцефалия. Эпилептический синдром резидуального генеза.

Хирург: Врожденная аномалия толстого кишечника, гипокинетический тип, субкомпенсированная форма (СПО 2005 год). Вторичный хронический колит.

Обсуждение

По результатам обследования установлен клинический диагноз: Синдром Корнелии де Ланге классическая форма. Задержка физического развития, низкий генетически обусловленный. Задержка полового развития, вторичный гипогонадизм. Врожденная аномалия толстого кишечника, гипокинетический тип, субкомпенсированная форма (СПО 2005 г.). Вторичный хронический колит. Детский церебральный паралич, резидуального генеза, стойкая ремиссия, стойкие выраженные двигательные расстройства, грубая задержка моторного и психоречевого развития. Врожденная гидроцефалия. Эпилептический синдром резидуального генеза. Вторичная миокардиодистрофия, СН I. Неполное удвоение левой почки.

Главная задача терапии — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, дееспособности пациента, снижение проявлений симптоматики. Пациенту проводилась коррекция противосудорожными препаратами (депакин, финлепсин) миорелаксантами (мидокалм), ноотропными препаратами (фенибут), метаболическими средствами (рибоксин, аспаркам), ферментными препаратами (панкреатин), пробиотиками, гепатопротекторами, поливитаминами, анаболическими стероидами. Также назначался комплекс лечебной физкультуры, массаж.

В катамнезе в течение 2 лет наблюдения: ремиссия фебрильных судорог — 30 месяцев, частые острые респираторные инфекции до 6 раз в год, снижение слуха. Прогрессирование когнитивной недостаточности не отмечается.

Заключение

Приведенный клинический случай подтверждает необходимость проведения комплексного обследования детей с задержкой физического, психоречевого и полового развития. Орфанные заболевания являются мультидисциплинарной проблемой, так как в патологический процесс вовлечены несколько органов и систем. Своевременная диагностика, лечение и коррекционные мероприятия позволят уменьшить клинические проявления, улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. — М.: КМК, Авторская академия; 2007.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.П., Новиков П.В. *Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний*

REFERENCES

1. Kozlova SI, Demikova NS. *Hereditary syndromes and medical genetic counseling*. Moscow: KMK, Author's Academy; 2007. (in Russ.)
2. Barashnev YuI, Bakharev VP, Novikov PV. *Diagnosis and treatment of congenital and hereditary diseases in children (a*

- у детей (путеводитель по клинической генетике). - М.: «Триада-X»; 2004.
3. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика*. - М.: Медицина; 2003.
 4. Жимулев И.Ф. *Общая и молекулярная генетика*. - Новосибирск: Сиб. унив. изд-во; 2002.
 5. Бородулин В.И., Тополянский А.В. *Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник*. - М.: Эксмо; 2009.
 6. Berney T.P., Ireland M., Burn J. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. // *Arch. Dis. Child.* - 1999. - Vol. 81. - P. 333-336.
 7. Deardorff M.A., Krantz I.D. Cornelia de Lange Syndrome // *Encyclopedia of Neuroscience*. - 2009. - P. 159-162. doi: org/10.1016/b978-008045046-9.01491-1.
 8. Badoe E.V. Classical Cornelia de Lange syndrome. // *Ghana Medical Journal*. - 2010. - Vol. 40, issue 3. - P. 148-150
 9. Mundlos S., Horn D. Cornelia de Lange Syndrome. // *Limb Malformations*. - 2014. - P.215-216. doi: org/10.1007/978-3-540-95928-1_85.
 10. Белозеров Ю.М. *Детская кардиология (наследственные синдромы)*. - Элиста: ЗАОР «НПП «Джангар»; 2008.
 3. Ginter E.K. *Medical Genetics*. Moscow: Medicine; 2003. (in Russ.)
 4. Zhimulev I.F. *General and molecular genetics*. Novosibirsk: Sib. univ. publishing house; 2002. (in Russ.)
 5. Borodulin VI, Topolyansky AV. *Syndromes and symptoms in clinical practice: an eponymic dictionary-reference*. Moscow: Eksmo; 2009. (in Russ.)
 6. Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1999;81:333-336.
 7. Deardorff MA, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009. doi: org/10.1016/b978-008045046-9.01491-1.
 8. Badoe EV. Classical Cornelia de Lange syndrome. *Ghana Medical Journal*. 2010;40(3):148-150
 9. Mundlos S, Horn D. Cornelia de Lange Syndrome. In: *Limb Malformations*. 2014. doi: org/10.1007/978-3-540-95928-1_85.
 10. Belozerov YuM. *Pediatric cardiology (hereditary syndromes)*. Elista: CJSC "NPP" Dzhangar"; 2008. (in Russ.)

Информация об авторах

Бугаенко Оксана Александровна – к.м.н, ассистент, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: kseniabugaenko@mail.ru.

Сиротченко Тамара Анатольевна – д.м.н, профессор, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: sirotchenko61@mail.ru

Бондаренко Галина Григорьевна – к.м.н, доцент, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: galinaa-52@mail.ru

Вельковская Мария Марковна – врач-инфекционист, Луганская республиканская детская клиническая больница, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: mvelkovskaya@bk.ru

Information about the authors

Oksana A. Buhayenko – PhD, assistant professor, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: kseniabugaenko@mail.ru.

Tamara A. Sirotchenko – MD, professor, pediatrics department of the Faculty of Postgraduate Education, Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: sirotchenko61@mail.ru

Galina G. Bondarenko – PhD, associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: galinaa-52@mail.ru

Marina M. Velkovskaya – doctor, Lugansk Republican Children's Clinical Hospital, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: mvelkovskaya@bk.ru

Получено / Received: 15.12.2017

Принято к печати / Accepted: 29.01.2018

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Напоминаем вам о том, что у издания «Медицинский вестник Юга России» есть сайт!

Со всеми требованиями и правилами вы можете ознакомиться по адресу <http://www.medicalherald.ru>.