



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



Том 9 № 4/2018
Vol.

Научно-практический медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 9 № 4 2018
(октябрь–декабрь)

Scientific and practical medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 9 № 4 2018
(october-december)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

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 21.12.2018 г. Зак. 410.
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., проф. 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, 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. Droboty 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 Pfi ster. (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

- ▶ Шамик В.Б., Рябоконев С.Г.
ЭКВИНУСНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ СТОП У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ:
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ 6–13
- ▶ Крахоткин Д.В., Иванов С.Н., Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Ильяш А.В., Савкин М.Э.,
Красулин В.В., Сизякин Д.В.
ВИРУСНЫЕ ПАТОГЕНЫ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 14–21

Оригинальные статьи

- ▶ Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЛФИНАВИРА И ЛОПИНАВИРА/РИТОНАВИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА 22–27
- ▶ Ефимова Е.Ю.
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛУБИНЫ ЗУБНЫХ ДУГ
ПРИ МЕЗОКРАННОМ ТИПЕ ЧЕРЕПА 28–32
- ▶ Ерошенко А.Ю., Кочубейник Н.В., Шатов Д.В., Грошин С.М., Складов В.Н., Степанов В.А.,
Линченко С.Н.
ГИПОКСИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВКА КАК СПОСОБ ПРОТЕКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА
ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДЕФИЦИТА КИСЛОРОДА 33–41
- ▶ Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Иванов В.В.
ПОВРЕЖДЕНИЯ СТЕНКИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ОКРУЖАЮЩИХ ОРГАНОВ ЭЛЕМЕНТАМИ
КОНСТРУКЦИИ КАВА-ФИЛЬТРОВ В ПОЗДНЕМ ПОСТИМПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 42–48
- ▶ Колесников В.Е., Бурцев Д.В.
ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ 49–56
- ▶ Кролевец Д.И., Сизякина Л.П., Андреева И.И., Яковлев А.А., Баштовая О.А.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С А- И ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ 57–62
- ▶ Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Гобеджишвили В.В., Кочкаров Э.В., Владимирова О.В.
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ АППЕНДЕКТОМИИ 63–66
- ▶ Мирзоян Е.С., Бабаев М.В., Неласов Н.Ю., Айвазян Ш.Г., Стижко Н.О.
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ
ПЛАНОВОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ 67–72
- ▶ Пашенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е.
РАСЧЕТ ПОРОГОВОГО УРОВНЯ И ОЦЕНКА ДИНАМИКИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ДЛЯ
ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ И СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 73–80
- ▶ Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОТИПОВ ШТАММОВ *HELICOBACTER PYLORI* В РОСТОВСКОЙ
И АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТЯХ 81–86

Клинический случай

- ▶ Чертоусова А.Е., Черникова И.В., Холодная Т.О., Арасланова Л.В.
ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С РАКОМ ЯИЧНИКА
(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 87–90

CONTENTS:

Review

- ▶ Shamik V.B., Ryabokonev S.G.
EKVINUSNY DEFORMATION OF FEET AT CHILDREN WITH A CEREBRAL PALSY: QUESTIONS
OF DIAGNOSTICS, TREATMENT 6–13
- ▶ Krakhotkin D.V., Ivanov S.N., Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Ilyash A.V., Savkin M.E.,
Krasulin V.V., Sizyakin D.V.
VIRAL PATHOGENS IN UROLOGICAL DISEASES 14–21

Origin

- ▶ Denisenko V.B., Simovanyan E.N.
THE EFFICACY OF NELFINAVIR AND LOPINAVIR/RITONAVIR IN THE TREATMENT OF
HIV-INFECTED PEDIATRIC PATIENTS 22–27
- ▶ Efimova E.Y.
MORPHOMETRIC REGULARITIES OF THE DEPTH INDICES OF DENTAL ARCHES IN THE
MESOCRANE SKULL TYPE 28–32
- ▶ Eroshenko A.Yu., Kochubejnik N.V., Shatov D.V., Groshilin S.M., Sklyarov V.N., Stepanov V.A.,
Linchenko S.N.
HYPOXIC TRAINING AS A WAY OF THE HUMAN BRAIN PROTECTION FROM THE DAMAGING
EFFECTS OF OXYGEN DEFICIENCY 33–41
- ▶ Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Ivanov V.V.
THE VASCULAR WALL INJURIES OF VENA CAVA INFERIOR AND SURROUNDING ORGANS
BY STRUCTURAL ELEMENTS OF VENA CAVA FILTERS IN THE LATE POST-IMPLANTATION PERIOD 42–48
- ▶ Kolesnikov V.E., Burcev D.V.
INFLUENCE OF COMORBIDE PATHOLOGY ON THE EFFICIENCY OF LAPAROSCOPIC OPERATIONS
IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER 49–56
- ▶ Krolevec D.I., Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Yakovlev A.A., Bashtovaya O.A.
EFFICIENCY OF COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH A- AND HYPOGAMMAGLOBULINEMIA 57–62
- ▶ Lavreshin P.M., Gobedgishvili V.K., Gobedgishvili V.V., Kochkarov E.V., Vladimirova O.V.
EFFECT OF OPERATION TECHNIC ON DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS
AFTER APPENDECTOMY 63–66
- ▶ Mirzoyan E.S., Babaev M.V., Nelasov N.Yu., Aivazyan Sh.G., Stizhko N.O.
ECHOCARDIOGRAPHIC SCREENING OF CHILDREN AND TEENAGERS DURING
ROUTINE PHYSICAL EXAMINATION 67–72
- ▶ Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terentyev V.P., Kolomatskaya O.E.
CALCULATION OF THE CUT-OFF AND EVALUATION OF THE DYNAMICS OF NATRIURETIC PEPTIDE
FOR OPTIMIZATION THE MANAGEMENT OF COMORBID PATIENTS WITH THYROTOTOXICOSIS
AND HEART FAILURE 73–80
- ▶ Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodop'janov A.S., Golubkina E.V., Bereznjak E.A.
COMPARATIVE ANALYSIS OF GENOTYPES OF HELICOBACTER PYLORI STRAINS IN THE ROSTOV
AND ASTRAKHAN REGIONS 81–86

Clinical case

- ▶ Chertousova A.E., Chernikova I.V., Cholodnaya T.O., Araslanova L.V.
PARANEOPLASTIC POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH OVARIAN CANCER 87–90

© Коллектив авторов, 2018
УДК 617.586-007.53
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-6-13

Эквинусная деформация стоп у детей с церебральным параличом: вопросы диагностики, лечения

В.Б. Шамик, С.Г. Рябоконов

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

В статье представлены данные об этиопатогенетических аспектах формирования эквинусной деформации стоп при детском церебральном параличе, а также рассмотрены вопросы диагностики и подходы к лечению данной патологии.

Ключевые слова: обзор, церебральный паралич, эквинусная деформация стопы, дети, хирургия.

Для цитирования: Шамик В.Б., Рябоконов С.Г. Эквинусная деформация стоп у детей с церебральным параличом: вопросы диагностики, лечения. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-6-13

Контактное лицо: Виктор Борисович Шамик, pof.shamik@gmail.com

Ekvinusny deformation of feet at children with a cerebral palsy: questions of diagnostics, treatment

V.B. Shamik, S.G. Ryabokonev

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

Data on etiopatogeneticheskyy aspects of formation are presented in article ekvinus-ache deformations of feet at cerebral palsy and also questions of diagnostics and approaches to treatment of this pathology are considered

Key words: review, cerebral palsy, equinus, children, surgery.

For citation: Shamik V.B. Ryabokonev S.G. Ekvinusny deformation of feet at children with a cerebral palsy: questions of diagnostics, treatment. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):6-13. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-6-13

Corresponding author: Viktor B. Shamik, pof.shamik@gmail.com

Актуальность

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из наиболее тяжёлых заболеваний нервной системы и опорно-двигательного аппарата, которое приводит к инвалидизации ребенка. ДЦП возникает вследствие повреждений головного мозга, которые проявляются во внутриутробном, интранатальном и постнатальном периодах развития ребенка. Характерной особенностью детских церебральных параличей является нарушение моторного развития ребенка, которое обусловлено аномальным распределением мышечного тонуса и нарушением координации движений и походки [1].

Несмотря на активный поиск новых методов диагностики и лечения, предпринятый в последнее время неонатологами, частота возникновения ДЦП остается довольно высокой и достигает 0,1-0,2 % у доношенных младенцев и 1 % у недоношенных [2]. В США более 100 тыс. детей и под-

ростков моложе 18 лет страдают этим заболеванием [3].

Церебральный паралич является основной причиной детской неврологической инвалидности как в России, так и в мире. Врачи и ученые многих стран активно занимаются борьбой с этой патологией. За последние двадцать лет заболеваемость ДЦП не снижается, а имеет тенденцию к росту. Частота этого заболевания в России, в зависимости от региона, составляет 1,5-9 больных на 1000 новорожденных [4]. В соответствии со статистическими данными Минздрава и соцразвития РФ, в 2010 г. в РФ зарегистрированы 71 429 детей с ДЦП в возрасте 0-14 лет и 13 655 детей с таким диагнозом в возрасте 15-17 лет. Уровень заболеваемости ДЦП и темпы ее роста требуют более внимательного изучения этой проблемы с позиций современной медицины [5].

Патогенез

Существует мнение, что есть три отличительных черты, общие для всех больных с церебральным параличом:

(1) некоторая степень двигательной недостаточности, которая отличает его от других состояний, таких как общая задержка развития или аутизм; (2) поражение, затрагивающее головной мозг, что делает его отличным от состояний, которые поражают зрелый мозг у детей старшего и младшего возрастов (3), а также неврологический дефицит непрогрессирующего характера, что отличает его от других моторных заболеваний детского возраста, таких как мышечные дистрофии [6].

У пациентов ДЦП есть особенности синдрома верхнего моторного нейрона, которые включают положительные и отрицательные знаки. Положительные знаки – ненормальные, которые приводят к непреднамеренно увеличенной мышечной активности и двигательным паттернам. Отрицательные знаки отражают недостаточную деятельность мышц или недостаточный контроль деятельности мышц, которые принимают участие в функции суставов [7].

Мышечный дисбаланс приводит к возникновению различных деформаций чаще всего в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Деформации стоп диагностируются в 60 % больных детским церебральным параличом, при этом не менее 40 % больных с деформациями стоп требуют хирургического вмешательства [8]. U. Cavlak, E. Kavlak при исследовании частоты встречаемости типов деформаций (n=436) установили, что эквиноварусная деформация встречается в 33,5 % (n = 146) [9]. Двигательные нарушения у детей с ДЦП носят первичный характер и связаны с мышечно-тоническими расстройствами. Формирование двигательных нарушений вторично происходит в процессе роста и развития ребёнка на фоне моторно-вегетативного рассогласования и характеризуется контрактурами, деформациями и патологическими установками [10].

Спастичность мышц является одним из основных синдромов, которые приводят к инвалидизации пациентов. На этом фоне у больных возникает ограничение объема активных и пассивных движений, что, в свою очередь, приводит к нарушению моторного развития ребенка и задерживает формирование новых двигательных навыков. Развиваются патологический паттерн ходьбы, миогенные и фиксированные контрактуры [11].

L. Renee, M. Jurgен в своей работе отмечают, что эквинусное положение стопы в паттерне походки оценивается как дефект ходьбы и зачастую исключается важный аспект того, что именно такая деформация может оказаться эффективной в процессе передвижения с учетом всех мозговых дисфункций [12].

Эквинусная деформация стопы является самой частой среди деформаций нижних конечностей. Спастическое сокращение икроножных мышц в сочетании с относительной слабостью малоберцовых приводят к подошвенному сгибанию стопы и опоре на носок. При ходьбе пациент начинает нагружать передний отдел стопы, что приводит к фиксированному подошвенному сгибанию в голеностопном суставе [1]. Нижняя конечность является самым дистальным отделом в теле человека, а с точки зрения функциональности занимает центральное место в опорно-двигательном аппарате [12,13]. Знание о происхождении спастического сокращения мышц голени дает общее представление о спастической модели по-

ходки, а также является важным при решении вопроса о тактике оперативного вмешательства. Соответственно, становится актуальным вопрос о расширенном использовании неинвазивных методов диагностики.

Диагностика

Лабораторные исследования могут быть использованы, чтобы исключить наследственные или нейродегенеративные расстройства. Обработка изображений исследования с использованием магнитно-резонансной томографии (предпочтительно), компьютерной томографии или УЗИ покажет структурные аномалии. Электромиография и исследования нервной проводимости могут быть использованы, чтобы исключить мышечные и нервные заболевания [14].

Достижения в области изучения мышц привели к увеличению количества исследований, связанных с неинвазивным измерением мышечной архитектуры, работы мышц во время функциональной деятельности у подготовленных и неподготовленных контингентов [15]. Важным моментом является определение взаимосвязи между структурой и функцией мышцы, которая оказывает специфическое действие на походку.

В диагностике степени ригидности деформации многими авторами широко используется непосредственно клиническая картина: симптом Штрумпеля, объем дорсифлексии при согнутом и разогнутом коленном суставе [16]. Анализируя опыт хирургического лечения эквинусной деформации стопы при ДЦП, В.Г. Босых с соавт. (2006 г.) настаивают на проведении трицепс-теста (теста Сильвершельда) в сочетании с листеновой пробой с целью предотвращения ненужного хирургического вмешательства, а также для выбора метода оперативного лечения [17]. Annelies F. Van Bommel с соавторами указывают на то, что если контрактура сохраняется при согнутом коленном суставе, то в процесс вовлечены и камбаловидная, и икроножная мышцы. Если тыльное сгибание ограничено при прямом колене, а в согнутом положении нет, то расценивают как патологию исключительно икроножной мышцы [18].

Стремительное развитие современных методов диагностики позволяет в полной мере визуализировать практически все мягкотканые образования конечностей [19].

При изучении литературы были найдены публикации, указывающие на прогностическую ценность спиральной компьютерной томографии, позволяющие выбрать оптимальный способ хирургической коррекции патологии стопы, но только у детей с эквино-плоско-вальгусной деформацией стоп [20].

Исследования Noble J.J. и др. показали, что МРТ-метод позволяет оценить объем мышц [21]. Авторы указывают, что объем мышц на патологической стороне существенно меньше по сравнению со здоровой, а также, что проксимальные мышечные группы больше в объеме относительно дистальных.

Методы визуализации при помощи ультразвука в основном ограничиваются оценкой поверхностных волокон в икроножной мышце [22]. Напротив, магнитно-резонансная томография обеспечивает более глубокую

визуализацию, не подвергая субъект вредному излучению [23]. Объемы обеих групп мышц голени у детей с ДЦП были снижены примерно на 28 % по сравнению с непораженной конечностью.

Однако остается интересным и перспективным направлением изучение возможности использования ультразвуковой диагностики мышц голени при ДЦП. Ультрасонография мышц голени позволяет достоверно определить топику триггерной зоны и ее морфологическую характеристику с выявлением нескольких типов патологической перестройки [24].

Ультразвуковое исследование скелетных мышц имеет хорошую практическую значимость и прогностическую ценность (до 95 %) в диагностике нейромышечных заболеваний у детей. Чувствительность этого метода, по данным Brockmann К., в 81 % обладает специфичностью и в 96 % может быть использован для обнаружения любого аномального изменения мышечной ткани [25]. Для обнаружения нейрогенных изменений чувствительность составила 77 % с еще более высокой специфичностью (98 %). Наконец, данный метод визуализации мышц прост в выполнении, трактовке результатов, легко воспроизводим и экономичен [26].

Г.В. Дьячкова и соавторы при сканировании передней группы мышц голени отмечали характерную мышечную исчерченность, хорошо дифференцировались межмышечные перегородки, контрактильная функция сохранялась [19].

Alanen A.M., Falck B., Kalimo с соавт. обращают внимание на то, что совместное использование МРТ-метода, УЗИ, электромиографии увеличивает точность биопсии мышц, а также информативность изображений при гистологическом анализе [27].

При нейрогенных расстройствах мышечная ткань подвергается атрофии, некрозу, воспалению и фиброзу, потому сигнал от мышц более экзогенный. Среди преимуществ УЗИ мышц является то, что данный метод может быть использован для отслеживания изменений размера мышц в патологическом процессе [28].

Исследования Gao F., Zhao H., Gaebler-Spira D., Zhang L.Q. показали, что у детей с ДЦП более короткие пучки икроножной мышцы ($P \leq 0,003$), больше укорочено ахиллово сухожилие ($P = 0,001$) и имеет меньшую площадь поперечного сечения ($P = 0,003$) [29]. Изменения в ахилловом сухожилии могут быть результатом адаптации икроножной мышцы в результате длительного сокращения, что может повлиять на ее производительность.

В зарубежной и отечественной литературе данных о чувствительности и специфичности МРТ-исследования на этапе диагностики детей с подозрением на нервно-мышечные расстройства не найдено. Преимущества МРТ и КТ по сравнению с УЗИ - это способность визуализировать глубокие мышцы, что является положительным подспорьем и важным диагностическим критерием [30].

Важным моментом при исследовании мышц голени детей больных ДЦП является электронно-микроскопическая картина. Появляются данные, свидетельствующие о том, что структура спастических мышц отличается в сравнении с нормальной иннервируемой мышцей [31]. Спастическая мышца содержит короткие саркомеры и клетки большей жесткости, чем обычно иннервируемая

мышечная ткань [32]. Несмотря на это, непосредственно мышечный межклеточный матрикс обладает наименьшей плотностью. В процессе роста и изменения мышечных сил, может привести к прогрессирующей потере движения, контрактурам, в результате чего развиваются дегенеративные изменения, которые могут потребовать ортопедического вмешательства [31].

Лечение

Лечение пациентов с церебральным параличом требует особого подхода: диагностики, раннего вмешательства, программы функциональных оценок, реабилитации, терапии консервативными методами (инъекции ботулотоксина, иммобилизации стоп) и хирургическими методами. Коррекция эквинусной деформации стопы – это только одна часть общего процесса лечения, целью которого является, как правило, выравнивание соотношения силы между антагонистическими группами мышц, что влияет на улучшение перемещения в пространстве, увеличение подвижности суставов, уменьшение боли и создание возможных ортопедических приспособлений [33].

Kedem P., Scher D.M. обращают внимание, что хирургическая коррекция эквинусной деформации стоп у детей с ДЦП носит роль многоуровневого лечения, цель которой – улучшить походку пациента. Коррекция положения стопы улучшает функцию коленного сустава, видимо за счет изменения плеча рычага в кинематике ходьбы [34].

Проблема исправления эквинусной деформации стоп у детей с ДЦП определяется высокой частотой и существенной ролью в нарушении опороспособности и поддержании патологической позы. Неэффективность консервативных методов лечения вызывает необходимость применения различных хирургических вмешательств у 12-70 % больных с ДЦП, по данным разных авторов [11,35].

Для оценки степени тяжести деформации стоп, а также общеклинического и ортопедо-неврологического статуса, необходима оценка постурального компонента.

Для детей с церебральным параличом характерны сложные и гетерогенные двигательные расстройства, которые формируют нарушения походки. Для определения, понимания и поддержки управления отклонениями походки при ДЦП необходим клинический анализ ходьбы, включающий большой объем количественных данных о характеристике походки пациента, таких как кинематика, кинетика, электромиография и данные о плантографии [33]. Общие отклонения походки при ДЦП для облегчения понимания могут быть сгруппированы в модели походки спастической гемиплегии (эквинусная деформация стопы с различными положениями колена) и спастической диплегии [33]. Чтобы интерпретировать клинический анализ походки, необходимо связать отклонения походки с клиническими нарушениями и отличить от компенсационных стратегий. Клинический анализ походки не указывает конкретно на то, как необходимо лечить пациента детским церебральным параличом, но может обеспечить объективную идентификацию отклонений и в дальнейшем понимание патологического типа

походки. Тупиков В.А. (2012) считает оправданным определение коэффициента реципрокности на фоне предварительно выполненной огибающей электромиографии при определении плана хирургического лечения эквинусной деформации стопы [36]. Как правило, лечение стремится профилировать вторичные деформации, восстановить функцию рычага голеностопного сустава и сохранить силу мышц [33].

Несмотря на значительные достижения в области хирургии детского церебрального паралича, проблема лечения эквинусной деформации стоп у данного контингента больных, особенно у детей дошкольного и раннего школьного возраста, остаётся актуальной.

На сегодняшний день существует множество оперативных вмешательств и их модификаций, направленных на коррекцию данной патологии [2,4,5,6,7]. Однако большое количество предложенных вариантов говорит о неоднозначности решения проблемы лечения эквинусной деформации стоп у детей с ДЦП. Также не определены четкие диагностические критерии, позволяющие выбрать способ и объем хирургической коррекции эквинусной деформации стоп.

Цель большинства операций – коррекция сухожилий мышц голени (ахиллово сухожилие в 80-90 % случаев) [24]. В то же время такие хирургические вмешательства патогенетически не обоснованы, несут механистический подход к данной проблеме. Полное пересечение мышцы или сухожилия формирует новую реакцию в коре головного мозга и, соответственно, другой стереотип движения, далеко не всегда безупречный. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что существующие рутинные методы хирургической коррекции спастических деформаций стоп у детей с ДЦП осложняются потерей коррекции, рецидивами, обратными деформациями, развитием тиббиального синдрома в 6,7-27,9% случаев независимо от применяемых способов, что связано с недооценкой неврологической составляющей этиопатогенеза этих деформаций [37].

Рецидивы встречаются у 41 % пациентов после удлинения ахиллова сухожилия, формирование пяточной стопы происходит у 36 % [38,39].

Соответственно, отсутствие системного подхода к лечению, определения тактики ведения пациентов, основанных на современных методах диагностики, приводят к возникновению большого количества рецидивов и неудовлетворительным результатам.

На сегодняшний день можно разделить оперативные вмешательства, направленные на коррекцию эквинусной деформации стоп, на следующие группы:

I – хирургические вмешательства на ахилловом сухожилии [8,33,35];

II – оперативные вмешательства на икроножной мышце [40];

III – коррекция с помощью аппарата Илизарова [41,42];

IV – комбинированные операции [43].

Что касается аппаратной коррекции, то данный метод ограничен в силу возрастных критериев, но, несмотря на это, имеет относительно неплохие результаты [16].

Удлинение икроножной мышцы при её изолированном укорочении производится в мышечно-сухожильной

части путём рассечения сухожильного апоневроза в различных модификациях (операции Strayer, Vulpius, Baker, Tachdjian) и обладают высоким клиническим эффектом [32]. К недостаткам этих операций можно отнести косметически непривлекательный послеоперационный рубец, большое количество рецидивов (от 12 до 48 %) [4,26,44], связанных с повреждением так называемой «зоны роста», которая находится в месте перехода мышцы в сухожилие [45]. Удлинение ахиллова сухожилия в различных модификациях закрытым и открытым способом приводит не только к возникновению рецидивов в 6-25 % случаев, но и к формированию энергетически не выгодной «согнутой» ходьбы и плохо поддающейся лечению пяточной деформации стопы, причины которых заложены в самой сути «удлиняющих» операций [7]. Удлинение ахиллова сухожилия всего на 1 см приводит к снижению силы m. soleus на 30 %, на 1,2 см – на 50 %, а 2 см – на 85 % [46]. В этой связи актуальным является предложенный вариант вентриализации ахиллова сухожилия [47].

В своем исследовании (с 1994 по 2000 гг. 45 пациентов, 34 стопы) Lipczyk Z., Faflak J., Kraska T. указывают на применение хирургических методик, которые включали разделение порции сухожилия задней большеберцовой мышцы, транспозиции сухожилия короткой малоберцовой мышцы в комбинации с ахиллотомией и рецессией трехглавой мышцы по Вульпиусу. Отличные результаты – в 68,4 %, хорошие результаты – в 20,1 % и неудовлетворительные результаты – в 11,5 % [43].

Ряд авторов использует методику чрескожного удлинения икроножной мышцы в проксимальной части с последующим увеличением дорзальной флексии до угла не более 15° [17].

Исследования показали, что дети со спастической формой церебрального паралича (эквинусной деформацией стоп) имеют более длинное, чем обычно, ахиллово сухожилие и более короткие, чем обычно, мышечные волокна [9]. Эти признаки наблюдаются даже у детей с динамическим эквинусом до того, как формируется контрактура. Хирургическое удлинение сухожилия позволяет восстановить и увеличить объем тыльного сгибания стопы, однако это не влияет на восстановление нормальной архитектоники мышечных волокон [9]. Данная архитектура, прежде всего, влияет на функцию, возможно, способствуя функциональному дефициту в виде слабости подошвенной флексии после ахиллопластики.

Умнов В.В., Кенис В.М., Степаненко А.Ю. (2006) придерживаются методик селективной ризотомии при лечении спастических форм ДЦП [48].

Grzegorzewski A., Borowski A., Pruszczyński B. et al. (2007) указывают на то, что эквино-варусная деформация стопы является результатом нарушения баланса мышц голени, главным образом, задней и передней большеберцовой мышц, которые являются более сильными по сравнению с эверторами стопы [49]. У детей с церебральным параличом не вылеченная спастическая эквино-варусная деформация может вызвать серьезную фиксированную контрактуру стопы и болезненные мозоли под метатарзальными головками и на боковой стороне стопы. Походка становится менее эффективной и нуждается в большем количестве энергии. Правильное предоперационное планирование путем разделения большеберцовых мышц

с последующей транспозицией сухожилия может принести хорошие клинические и функциональные результаты у детей с эквино-варусной деформацией. Они рекомендуют данный вид операции на ранней стадии деформации, что поможет исключить в последующем тройной артродез костей стопы [49].

Сычевский Л.З., Аносов В.С., Мармыш А.Г. (2009) предложили метод парциальной транспозиции малоберцовой и большеберцовой мышц при эквино-варусной деформации, основанный на принятии решения о методе оперативного лечения превалирования так называемой «заднетибиальной» или «переднетибиальной» этиологии [40].

Общепринятым и наиболее распространенным методом оперативного лечения эквинусных деформаций стоп является удлинение икроножной мышцы голени при ее изолированном поражении и удлинение ахиллова сухожилия при полном укорочении трехглавой мышцы голени [37].

Раннее выполнение оперативного вмешательства позволяет у большинства больных обойтись единственной операцией и прервать цепь развития вторичных деформаций [50].

По мнению Zuhrmann A., Weselov G. (1982), преимуществами открытой ахиллотомии являются наличие открытой раны и возможность рассекать сухожилие, не опасаясь повредить сосудистые пучки, а также дозированность удлинения. В то же время авторы признают ряд отрицательных сторон и стремятся снизить травматичность хирургического вмешательства путем сшивания концов сухожилия с минимальной травмой, а также расположением швов сухожилия, сухожильного влагалища и кожи на разных уровнях [51].

А.Ф. Краснов, А.П. Чернов, И.И. Лосев (2003, 2011) придерживаются способов оперативной коррекции по Байеру в сочетании с Z-образным рассечением сухожилия длинной малоберцовой мышцы, отсечением сухожилия передней большеберцовой мышцы и последующими сшиванием длинной малоберцовой мышцы и транспозицией передней большеберцовой мышцы [2,50]. Некоторые ученые считают целесообразным сочетание методов

ахиллопластики по Байеру с фиксацией стоп аппаратом чрескостного остеосинтеза [4].

Существуют работы, посвященные сравнительному анализу таких оперативных вмешательств, как апоневротическое удлинение икроножной мышцы, операция Штоффеля-2, ахиллопластика с предварительным расчётом и без него [52].

Коррекция деформаций стоп при ДЦП с использованием компрессионно-дистракционных аппаратов может использоваться в трех вариантах [53]:

1. При умеренно выраженных фиксированных или пограничных контрактурах проводят «закрытую» коррекцию за счет растяжения мягких тканей с помощью дистракции.

2. При выраженных многоплоскостных деформациях стопы при ДЦП у детей до 12 лет аппаратная дистракция используется как способ докоррекции после тенотомических вмешательств для профилактики трофических и неврологических осложнений и постепенного устранения деформации.

3. При тяжелых деформациях стопы при ДЦП у детей старше 12 лет аппаратная коррекция используется в сочетании с тенотомическими и артродезирующими вмешательствами.

Анализ публикаций [10,27,49,52,53] показывает, что все хирургические способы, несмотря на индивидуальный их подход, обычно, не учитывают многофакторности заболевания, которые определяют позу и ходьбу больных ДЦП, влияния патологических тонических рефлексов, патологической синергии, силового дисбаланса мышц, биомеханики приспособительных процессов.

Дальнейшие углубленные исследования мышц нижних конечностей у детей с ДЦП, создание математической модели нижних конечностей при ДЦП могут определить уровень, способ и объем хирургического вмешательства как неотъемлемой части системного лечения ДЦП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О. *Детская неврология*. – М.: Медицина; 1984.
2. Краснов А.С. Хирургическое лечение эквинусной деформации стопы у детей с детским церебральным параличом (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 699-703. Доступно по: http://www.ssmj.ru/system/files/201103_699-703.pdf Ссылка активна на 12.12.2017.
3. Tyson J.E., Gilstrap L.C. Hope for perinatal prevention of cerebral palsy. // *JAMA*. – 2003. – V.290(20). – P.2730-2. doi: 10.1001/jama.290.20.2730
4. Буравцов П.П., Неретин А.С. Оперативное лечение эквинусной деформации стоп у пациентов со спастической формой детского церебрального паралича // *Гений ортопедии*. – 2006. – № 3. – С. 52–53.
5. Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич – актуальный обзор // *Доктор.ру*. – 2012. – № 5. – С. 40–44.
6. Sawyer J.R. *Cerebral Palsy*. – Elsevier; 2013. Doi: 10.1016/b978-0-323-07243-4.00033-5

REFERENCES

1. Badalyan O.L. *Detskaya nevrologiya*. Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ)
2. Krasnov A.S. Surgical treatment of equinus foot deformity in children with cerebral palsy (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(3):699-703. (In Russ). Available from: http://www.ssmj.ru/system/files/201103_699-703.pdf. Accessed on December 12, 2017.
3. Tyson J.E., Gilstrap L.C. Hope for perinatal prevention of cerebral palsy. *JAMA*. 2003;290(20):2730-2. doi: 10.1001/jama.290.20.2730
4. Bouravtsov P.P., Neretin A.S. Surgical treatment of feet equinus deformities in patients with infantile cerebral paralysis of spastic form. *Genij Ortopedii*. 2006;3:52-53. (In Russ.).
5. Batsysheva T.T., Bykova O.V., Tyurina E.M., Vinogradov A.V. Up-to-Date Review of Cerebral Palsy in Children. *Doctor.Ru*. 2012;5:40-44. (In Russ.).
6. Sawyer J.R. *Cerebral Palsy*. Elsevier; 2013. Doi: 10.1016/b978-0-323-07243-4.00033-5

7. Gage J.R. The treatment of gait problems in cerebral palsy. // *J Pediatr Orthop.* – 2001. – V.10(4). – P.267-274.
8. Рыжиков Д.В. Оперативное лечение эквино-плано-вальгусной деформации стоп у детей больных детским церебральным параличом. // *Гений ортопедии.* – 2010. – №3. – С.95-100.
9. Cavlak U., Kavlak E. Analysing of Ankle-Foot Deformities in Cerebral Palsied Children: Retrospective Study. // *Journal of Medical Sciences.* – 2005. – V.5(1). – P.55–60. doi: 10.3923/jms.2005.55.60
10. Щеколова Н.Б., Белокрылов Н.М., Ненахова Я.В. Ортопедическая коррекция двигательных нарушений у детей с церебральными параличами // *Пермский медицинский журнал.* – 2008. – Т.25, № 2. – С. 45-49.
11. МакКомак А.Д. *Скелетные мышцы.* - К.: Олимпийская литература; 2001.
12. Renee L., Jurgen M. Research on the performance of the spastic calf muscle of young adults with cerebral palsy. // *J Clin Med.* – 2011. – V.3(1). – P.8-16. doi: 10.4021/jocmr483w
13. Bennet G.C., Rang M., Jones D. Varus and valgus deformities of the foot in cerebral palsy. // *Dev Med Child Neurol.* – 1982. – V.24. – P.499-503.
14. Craig J.J., Vuren J. The importance of gastrocnemius recession in the correction of equinus deformity in cerebral palsy. // *J Bone Joint Surg.* – 1976. – V.58. – P.84-87. doi: 10.1302/0301-620x.58b1.1270500
15. Bland D.C., Prosser L.A., Bellini L.A., Alter K.E., Damiano D.L. Tibialis anterior architecture, strength, and gait in individuals with cerebral palsy. // *Muscle Nerve.* – 2011. – V.44(4). – P.509-17. doi: 10.1002/mus.22098.
16. Tachdjian M.O. *Atlas of Pediatrics Orthopedics Surgery.* - Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.
17. Босых В.Г., Сологубов Е.Г. Хирургическое лечение детей с церебральными параличами и эквинусной деформацией стоп // *Вопросы современной педиатрии.* – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 74.
18. Van Bommel AF, van den Bekerom MP, Verhart J, Vergroesen DA. Preliminary results of 97 percutaneous gastrocnemius muscular lengthening operations in neurologically healthy children with an equinus contracture. // *Foot Ankle Surg.* – 2012. – V.18(3). – P.160-3. doi: 10.1016/j.fas.2011.07.004.
19. Дьячкова Г.В., Меньшикова Т.И., Варки Д.Ш. Информативность различных методов визуализации при исследовании нижних конечностей у больных с ахондропазией // *Медицинская визуализация.* – 2002. – № 2. – С. 133-137. Доступно по: http://vidar.ru/_getfile.asp?fid=MV_2002_2_133. Ссылка активна на 12.12.2017.
20. Умнов В.В., Умнов Д.В. Особенности патогенеза, клиники и диагностики эквино-плано-вальгусной деформации стоп у больных детским церебральным параличом // *Травматология и ортопедия России.* – 2013. – № 1. – С. 93-97. Доступно по: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--1-93-98>. Ссылка активна на 12.12.2017.
21. Noble J.J., Fry N.R., Lewis A.P., Keevil S.F., Gough M., Shortland A.P. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. // *Brain Dev.* – 2014. – V.36(4). – P.294300. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.008.
22. Bandholm T., Sonne Holm S., Thomsen C., Bencke J., Pedersen S.A., Jensen B.R. Calf muscle volume estimates: implications for botulinum toxin treatment? // *Pediatr Neurol.* – 2007. – V.37 (4). – P.263-269. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.019
23. Blemker S.S., Asakawa D.S., Gold G.E., Delp S.L. Image-based musculoskeletal modeling: applications, advances, and future opportunities. // *J Magn Reson Imaging.* – 2007. – V.25(2). – P.441-451. doi: 10.1002/jmri.20805
24. Дьякова В.Н. Оптимизация ортопедо-хирургического лечения эквинусной деформации стоп у детей с детским церебральным параличом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.35 / РостГМУ. – Ростов н/Д, 2007. – 15 с.
7. Gage JR. The treatment of gait problems in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2001;10(4):267-274.
8. Ryzhikov D.V. Surgical treatment of feet equinoplanovalgus deformity in children with infantile cerebral paralysis. *Genij Ortopedii.* 2010; 3: 95-100. (In Russ.)
9. Cavlak U., Kavlak E. Analysing of Ankle-Foot Deformities in Cerebral Palsied Children: Retrospective Study. *Journal of Medical Sciences.* 2005;5(1):55–60. Doi: 10.3923/jms.2005.55.60
10. Shchekolova NB, Belokrylov NM, Nenakhova Ya.V. Orthopedic correction of motor disorders in children with cerebral palsy. *Perm Medical Journal.* 2008;2(25):45-49. (In Russ.)
11. McComas Alan J. *Skeletal muscle.* Kiev: Olimpiiskaya literature; 2001. (In Russ.)
12. Renee L, Jurgen M. Research on the performance of the spastic calf muscle of young adults with cerebral palsy. *J Clin Med.* 2011;3(1):8-16. doi:10.4021/jocmr483w
13. Bennet GC, Rang M, Jones D. Varus and valgus deformities of the foot in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1982;24:499-503.
14. Craig JJ, Vuren J. The importance of gastrocnemius recession in the correction of equinus deformity in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg.* 1976;58:84-87. doi:10.1302/0301-620x.58b1.1270500
15. Bland DC, Prosser LA, Bellini LA, Alter KE, Damiano DL. Tibialis anterior architecture, strength, and gait in individuals with cerebral palsy. *Muscle Nerve.* 2011;44(4):509-17. doi: 10.1002/mus.22098.
16. Tachdjian MO. *Atlas of Pediatrics Orthopedics Surgery.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1994; Volum. 2:1022-1025.
17. Bosykh VG, Sologubov EG. Surgical treatment of children with cerebral paralyzes and ekvinusny deformation of feet. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2006;5(1):74a. (In Russ.)
18. Van Bommel AF, van den Bekerom MP, Verhart J, Vergroesen DA. Preliminary results of 97 percutaneous gastrocnemius muscular lengthening operations in neurologically healthy children with an equinus contracture. *Foot Ankle Surg.* 2012;18(3):160-3. doi: 10.1016/j.fas.2011.07.004.
19. Diachkova GV, Menshikova TI, Varki DS, Netsvetov PV. Informativity of Various Visualization Methods for Investigation of Lower Limb Muscles in the Patients for Achondroplasia. *Medical Visualization.* 2002;2:133-137. (In Russ). Available from: http://vidar.ru/_getfile.asp?fid=MV_2002_2_133. Accessed on December 12, 2017.
20. Umnov VV, Umnov DV. Features of pathogenesis, clinics and diagnostics of equinoplanovalgus in patients with cerebral palsy. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2013;(1):93-98. (In Russ). Available from: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--1-93-98>. Accessed on December 12, 2017.
21. Noble JJ, Fry NR, Lewis AP, Keevil SF, Gough M, Shortland AP. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. *Brain Dev.* 2014;36(4):294300. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.008.
22. Bandholm T, Sonne Holm S, Thomsen C, Bencke J, Pedersen SA, Jensen BR. Calf muscle volume estimates: implications for botulinum toxin treatment? *Pediatr Neurol.* 2007;37(4):263-269. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.019
23. Blemker SS, Asakawa DS, Gold GE, Delp SL. Image-based musculoskeletal modeling: applications, advances, and future opportunities. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(2):441-451. doi:10.1002/jmri.20805
24. Dyakova V.N. *Optimization of ortopedo-surgical treatment of ekvinusny deformation of feet at children with cerebral palsy:* 14.00.35 / ROSTGMU. – Rostov, 2007. (in Russ.)
25. Brockmann K, Becker P, Schreiber G, Neubert K, Brunner E, Bönnemann C. Sensitivity and specificity of qualitative

25. Brockmann K., Becker P., Schreiber G., Neubert K., Brunner E., Bönemann C. Sensitivity and specificity of qualitative muscle ultrasound in assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. // *Neuromuscul Disord.* – 2007. – V. 17(7). – P.517-523. doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.015
26. Еськин Н.А., Куропаткин А.И., Горбатенко С.А. Ультразвуковые методы исследования в травматологии и ортопедии // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова.* – 1996. – № 4. – С. 52-58.
27. Alanen A.M., Falck B., Kalimo H., Komu M.E., Sonninen V.H. Ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in myopathies: correlations with electromyography and histopathology. // *Acta Neurol Scand.* – 1994. – V.89(1). – P.336-346. doi: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02644.x
28. Hunt K.J., Ryu J.H. Neuromuscular Problems in Foot and Ankle. // *Foot and Ankle Clinics.* – 2014. – V.19(1). – P.1-16. doi: 10.1016/j.fcl.2013.10.002
29. Gao F, Zhao H., Gaebler Spira D., Zhang L.Q. In vivo evaluations of morphologic changes of gastrocnemius muscle fascicles and achillestendon in children with cerebral palsy. // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2011. – V.90(5). – P.364-371. doi: 10.1097/PHM.0b013e318214f699.
30. Pillen S., Verrips A., van Alfen N., Arts I.M.P., Sie L.T.L., Zwarts M.J. Quantitative skeletal muscle ultrasound: Diagnostic value in childhood neuromuscular disease. // *Neuromuscular Disorders.* – 2007. – V.17(7). – P.509-516. doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.008
31. Lieber R.L., Runesson E., Einarsson F. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundle due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. // *Muscle Nerve.* – 2003. – V.28. – P.464-471. doi: 10.1002/mus.10446
32. Fridén J., Lieber R.L. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. // *Muscle Nerve.* – 2003. – V.27(2). – P.157-164. doi: 10.1002/mus.10247
33. Armand S., Decoulon G., Bonnefoy-Mazure A. Gait analysis in children with cerebral palsy. // *EFORT Open Rev.* – 2016. – V.1(12). – P.448-460. doi: 10.1302/2058-5241.1.000052.
34. Kedem P., Scher D.M. Foot deformities in children with cerebral palsy. // *Curr Opin Pediatr.* – 2015. – V.27(1). – P.67-74. doi: 10.1097/mop.0000000000000180
35. Устьянцев В.И., Коломиец Л.А. Способ пластики ахиллова сухожилия у больных детским церебральным параличом // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 1991. – № 10. – С. 51-53.
36. Тупиков В.А., Шамик В.Б., Тупиков М.В. Применение комплекса биоуправления для прогнозирования исходов хирургического лечения детского церебрального паралича // *Известия ЮФУ. Технические науки.* – 2012. – № 9(134). – С. 160-164. Доступно по: <http://izv-tn.tti.sfedu.ru/wp-content/uploads/2012/9/31.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2017.
37. Анализ результатов хирургического лечения деформаций стоп у детей с ДЦП // *Эксперты в области медицины: сайт.* – Ростов н/Д, 2013-2018. Доступно по: <http://vrach-profi.ru/?p=5543>. Ссылка активна на 12.02.2018.
38. Borton D.C., Walker K., Pirpiris M. Isolated calf lengthening in cerebral palsy. Outcome analysis of risk factors. // *Bone Joint Surg Br.* – 2001. – V.83. – P.364-370. doi: 10.1302/0301-620x.83b3.0830364
39. Sala D.A., Grant A.D., Kummer F.J. Equinus deformity in cerebral palsy: recurrence after tendo Achillis lengthening. // *Dev Med Child Neurol.* – 1997. – V.39. – P.45-48. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb08203.x
40. Сычевский Л.З., Аносов В.С., Мармыш А.Г. Результаты хирургического лечения эквинусных деформаций стоп у больных детским церебральным параличом // *Журнал ГрГМУ.* – 2009. – № 2. – С. 213-217.
41. Rezzouk J., Laville J.M. Devenir de la correction par appareil d'Ilizarov des déformations sévères du pied Long-term outcome after Ilizarov corrective fixation for severe foot deformity. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* muscle ultrasound in assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(7):517-523. doi:10.1016/j.nmd.2007.03.015
26. Es'kin NA, Kuropatkin AI, Gorbatenko S.A. Ultrasonic methods of a research in traumatology and orthopedics. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova.* 1996;4:52-58. (In Russ).
27. Alanen AM, Falck B, Kalimo H, Komu ME, Sonninen VH. Ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in myopathies: correlations with electromyography and histopathology. *Acta Neurol Scand.* 1994;89(1):336-346. doi: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02644.x
28. Hunt KJ, Ryu JH. Neuromuscular Problems in Foot and Ankle. *Foot and Ankle Clinics.* 2014;19(1):1-16. doi:10.1016/j.fcl.2013.10.002
29. Gao F, Zhao H, Gaebler Spira D, Zhang LQ. In vivo evaluations of morphologic changes of gastrocnemius muscle fascicles and achillestendon in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(5):364-371. doi: 10.1097/PHM.0b013e318214f699.
30. Pillen S, Verrips A, van Alfen N, Arts IMP, Sie LTL, Zwarts MJ. Quantitative skeletal muscle ultrasound: Diagnostic value in childhood neuromuscular disease. *Neuromuscular Disorders.* 2007;17(7):509-516. doi:10.1016/j.nmd.2007.03.008
31. Lieber RL, Runesson E, Einarsson F. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundle due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. *Muscle Nerve.* 2003;28:464-471. doi:10.1002/mus.10446
32. Fridén J, Lieber RL. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle Nerve.* 2003;27(2):157-164. doi:10.1002/mus.10247
33. Armand S, Decoulon G, Bonnefoy-Mazure A. Gait analysis in children with cerebral palsy. *EFORT Open Rev.* 2016;1(12):448-460. doi:10.1302/2058-5241.1.000052.
34. Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(1):67-74. doi:10.1097/mop.0000000000000180
35. Устьянцев VI, Kolomiets LA. Way of plasticity of an Achilles tendon at patients with cerebral palsy. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye.* 1991;10:51-53. (In Russ).
36. Tupikov VA, Shamik VB, Tupikov MV. Application of complex biofeedback to predict an outcome of surgical treatment of cerebral palsy. *Izvestiya SFedU. Engineering sciences.* 2012;9:160-164. (In Russ). Available from: <http://izv-tn.tti.sfedu.ru/wp-content/uploads/2012/9/31.pdf>. Accessed on December 12, 2017.
37. The analysis of results of surgical treatment of deformations of feet at children with a cerebral palsy. *Eksperty v oblasti meditsiny* [Internet]. Rostov-on-Don; 2013-2018. (In Russ). Available from: <http://vrach-profi.ru/?p=5543>. Accessed on April 12, 2018.
38. Borton DC, Walker K, Pirpiris M. Isolated calf lengthening in cerebral palsy. Outcome analysis of risk factors. *Bone Joint Surg Br.* 2001;83:364-370. doi:10.1302/0301-620x.83b3.0830364
39. Sala DA, Grant AD, Kummer FJ. Equinus deformity in cerebral palsy: recurrence after tendo Achillis lengthening. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:45-48. doi:10.1111/j.1469-8749.1997.tb08203.x
40. Sychevskii LZ, Anosov VS, Marmysh AG. Results of surgical treatment of ekvinovarusny deformations of feet at patients with cerebral palsy. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2009;2:213-217. (In Russ).
41. Rezzouk J, Laville JM. Devenir de la correction par appareil d'Ilizarov des déformations sévères du pied Long-term outcome after Ilizarov corrective fixation for severe foot deformity. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.*

- outcome after Ilizarov corrective fixation for severe foot deformity. // *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* – 2001. – V.87(1). – P.61-66. doi: rco-02-2001-87-1-0035-1040-101019-art6 (in France)
42. Wren T.A., Cheatwood A.P., Rethlefsen S.A., Hara R., Perez F.J., Kay R.M. Achilles tendon length and medial gastrocnemius architecture in children with cerebral palsy and equinus gait. // *J Pediatr Orthop.* – 2010. – V.30(5). – P.479-84. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181e00c80.
 43. Lipczyk Z., Faflik J., Kraska T. Surgical treatment of spastic equino-varus deformity. // *Ortop Traumatol Rehabil.* – 2002. – V.4(1). – P.27-29.
 44. Семенова К.А. Восстановительное лечение у детей с перинатальными поражениями нервной системы и ДЦП. – М.: Закон и порядок, 2007.
 45. Damron T.A., Greenwald T.A., Breed A.L. Chronologic outcomes of surgical tendo Achilles lengthening and natural history of gastrosoleus contracture in cerebral palsy: a two part study. // *ClinOrthop.* – 1994. – V.301. – P.249-255. doi: 10.1097/00003086-199404000-00039
 46. Сычевский Л.З., Болтрукевич С.И. Биомеханическое обоснование метода хирургического лечения спастических эквинусных деформаций. Биомеханика стопы человека // *Материалы I Междунар.науч.-практ. конф.* – Гродно, 2008. – С. 150-152.
 47. Сычевский Л.З., Аносов В.С., Михович М.С. Результаты оперативного лечения спастических фиксированных эквинусных деформаций методом вентрализации ахиллова сухожилия // *Военная медицина.* – 2009. – № 3. – С. 44-50.
 48. Умнов В.В., Кенис В.М. Поражение нижних конечностей при ДЦП // *Травматология и ортопедия: рук-во для врачей: в 4 т. Т. 3: Травмы и заболевания нижних конечностей/под ред. Н.В. Корнилова и Э.Г. Грязнухина.* – СПб.: Гиппократ, 2006. – С. 1003-1024.
 49. Grzegorzewski A., Borowski A., Pruszczyński B., Wranicz A., Domzalski M., Synder M. Split tibialis posterior tendon transfer on peroneus brevis for equinovarus foot in CP children. // *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* – 2007. – V.72(2). – P.117-120.
 50. Чернов А.П., Лосев И.И. Комплексное лечение больных с паралитическими деформациями стоп. – Самара, 2003.
 51. Zuhrmann A., Weselov G. Fünfjahreergebnisse bei der Klumpfußbehandlung. // *Ortop. Prax.* – 1982. – V.18(1). – P.44-46.
 52. Хамраев Ф.Ш., Мирзаев А.Г. Дифференцированный подход к ортопедохирургическому лечению эквинусных деформаций стоп при ДЦП // *Врач-аспирант.* – 2009. – № 9(36). – С. 789-797.
 53. Чочиев Г.М., Алборов О.И., Филатова Н.Б., Елкина И.А. Хирургическое лечение в комплексе медико-социальной реабилитации больных ДЦП // *Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии.* – СПб., 2002. – С. 276.
 - 2001;87(1):61-66. doi: rco-02-2001-87-1-0035-1040-101019-art6 (in France)
 42. Wren TA, Cheatwood AP, Rethlefsen SA, Hara R, Perez FJ, Kay RM. Achilles tendon length and medial gastrocnemius architecture in children with cerebral palsy and equinus gait. *J Pediatr Orthop.* 2010;30(5):479-84. doi:10.1097/BPO.0b013e3181e00c80.
 43. Semyonova KA. *Recovery treatment at children with perinatal defects of nervous system and a cerebral palsy.* M.: Law and order, 2007. (in Russ.)
 44. Lipczyk Z, Faflik J, Kraska T. Surgical treatment of spastic equino-varus deformity. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2002;4(1):27-29.
 45. Damron TA, Greenwald TA, Breed AL. Chronologic outcomes of surgical tendo Achilles lengthening and natural history of gastrosoleus contracture in cerebral palsy: a two part study. *ClinOrthop.* 1994;301:249-255. doi:10.1097/00003086-199404000-00039
 46. Sychevskii LZ, Boltrukevich SI. Biomechanical justification of a method of surgical treatment of spastic ekvinusny deformations. *Biomechanics of foot of the person Materialy I Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Grodno.* 2008:150-152. (In Russ).
 47. Sychevskii LZ, Anosov VS, Mikhovich MS. Results of expeditious treatment of the spastic fixed ekvinusny deformations by an Achilles tendon ventralization method. *Voennaya meditsina.* 2009;3:44-50. (In Russ).
 48. Umnov VV, Kenis VM. *Damage of the lower extremities at a cerebral palsy: v 4 t. T. 3: Injuries and diseases of the lower extremities:* pod red. N.V. Kornilova i E.G. Gryaznukhina. Sankt-Peterburg: Gippokrat; 2006:1003-1024. (In Russ).
 49. Grzegorzewski A, Borowski A, Pruszczyński B, Wranicz A, Domzalski M, Synder M. Split tibialis posterior tendon transfer on peroneus brevis for equinovarus foot in CP children. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 2007;72(2):117-120.
 50. Chernov AP, Losev II *Complex treatment of patients with paralytic deformations of feet.* Samara; 2003. (In Russ).
 51. Zuhrmann A, Weselov G. Fünfjahreergebnisse bei der Klumpfußbehandlung. *Ortop. Prax.* 1982;18(1):44-46.
 52. Khamraev FSh., Mirzaev AG. A differentiated approach to orthopedic surgical treatment of equinus deformities of the feet during cerebral palsy. *Doctor-graduate student.* 2009,9(36):789-797. (In Russ).
 53. Chochiev GM, Alborov OI, Filatova NB, Elkina IA. Surgical treatment in a complex of medico-social rehabilitation of patients of a cerebral palsy *Aktual'nye voprosy detskoi travmatologii i ortopedii. Sankt-Peterburg.* 2002:276. (In Russ).

Информация об авторах

Шамик Виктор Борисович, д.м.н., проф., профессор кафедры детской хирургии и ортопедии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. E-mail: prof.shamik@gmail.com.

Рябоконов Сергей Геннадьевич, врач травматолог-ортопед ГБУ РО «ОДКБ» г. Ростова-на-Дону. E-mail: rsg87@yandex.ru.

Получено / Received: 20.07.2018

Принято к печати / Accepted: 16.10.2018

Information about the authors

Viktor B. Shamik, PhD, prof., Professor of the Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prof.shamik@gmail.com.

Ryabokonev S. Gennadevich, orthopedic surgeon of Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rsg87@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.6:616-002.6
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21

Вирусные патогены при урологических заболеваниях

Д.В. Крахоткин, С.Н. Иванов, Ю.Л. Набока, М.И. Коган, И.А. Гудима,
А.В. Ильяш, М.Э. Савкин, В.В. Красулин, Д.В. Сизякин

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

В данном обзоре описаны различные таксоны вирусов, которые чаще встречаются при некоторых вариантах урологической патологии. Проведен поиск исследовательских работ в информационных порталах The Cochrane Database, MEDLINE/PubMed Database, eLIBRARY, ClinicalKey за период 2008-2018 гг. В результате отобраны наиболее актуальные и репрезентативные исследования, содержащие трактовку динамики мнений, указывающих на причастность вирусов к различным урологическим заболеваниям. В этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний наиболее изучена бактериальная составляющая, а вирусный компонент, как правило, остается за рамками рутинного обследования пациентов, что stagnирует проведение адекватной терапии и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в урологии.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, вирусы, герпесвирус, вирус папилломы человека, полиомавирус, респираторные вирусы

Для цитирования: Крахоткин Д.В., Иванов С.Н., Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Ильяш А.В., М.Э. Савкин, В.В. Красулин, Д.В. Сизякин. Вирусные патогены при урологических заболеваниях. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):14-21. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21

Контакты: Ильяш Анна Владимировна, annailyash@yandex.ru.

Viral pathogens in urological diseases

D.V. Krakhotkin, S.N. Ivanov, Y.L. Naboka, M.I. Kogan, I.A. Gudima,
A.V. Ilyash, M.E. Savkin, V.V. Krasulin, D.V. Sizyakin

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

This review describes different virus taxa that are more prevalent in some variants of urological pathology. The search of articles was conducted in the information portals of The Cochrane Database, MEDLINE / PubMed Database, eLIBRARY, ClinicalKey for the period 2008-2018. As a result, the most current and representative studies, containing an interpretation of the dynamics of opinions indicating the involvement of viruses in various urological diseases were selected. The bacterial component is the most studied in the etiology and pathogenesis of inflammatory diseases, but the viral component, as a rule, remains outside the scope of routine examination of patients, which stagnates conducting of adequate therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases in urology.

Keywords: urinary tract infections, viruses, herpesvirus, human papillomavirus, polyomavirus, respiratory viruses

For citation: Krakhotkin D.V., Ivanov S.N., Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Ilyash A.V., M.E. Savkin, V.V. Krasulin, D.V. Sizyakin. Viral pathogens in urological diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):14-21. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21

Corresponding author: Anna V. Ilyash, annailyash@yandex.ru.

Введение

Изучение различных аспектов этиологии, патогенеза и лечения инфекций мочевых путей (ИМП) было и остаётся актуальной проблемой не только урологии, но и смежных дисциплин. Заболеваемость ИМП не имеет тенденции к снижению, а в знаниях об этиологии ИМП больше вопросов, чем ответов. На протяжении многих десятилетий считалось, что моча в норме стерильна, а микроорганизмы, приводящие к ма-

нифестации ИМП, — это представители семейства Enterobacteriaceae и крайне узкий паттерн грампозитивной микрофлоры (*S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*). Необходимо отметить, что изучение микробиома и/или микробиоты мочевых путей не вошло в фундаментальный проект «Human microbiome project» (2008-2012) [1] и не нашло своего отражения в продолжении этого проекта в 2014 г. [2-4]. Стереотипно к возбудителям ИМП относят бактериальные патогены, а вирусная составляющая остаётся «за рамками» обследования пациентов.

В мире регистрируется более 150 млн случаев ИМП каждый год [5]. По данным Национального исследования неотложной медицинской помощи и Национального исследования амбулаторной медицинской помощи в больницах США, на долю ИМП приходится около 7 млн амбулаторных посещений и 1 млн посещений в отделениях неотложной помощи, что приводит к 100 000 случаев госпитализаций [6, 7]. В обычной клинической практике при постановке диагноза ИМП различной локализации необходимо учитывать следующие основные критерии: клинические проявления и симптомы заболевания, результаты отдельных лабораторных анализов, доказательства наличия микроорганизмов с помощью культурального исследования [8].

В настоящее время экономические затраты на ИМП вносят значительный вклад в расходы здравоохранения. Важно знать, что мочевой тракт является наиболее распространённой локализацией госпитальной инфекции, на долю которой приходится более 40 % нозокомиальных инфекций. В среднем, госпитальные ИМП увеличивают продолжительность пребывания в стационаре на один день [5].

По данным исследователей, в США экономические затраты на лечение ИМП и госпитальной в том числе составляют от 424 до 451 млн долларов США в год. В мире на диагностику и лечение ИМП тратится около 6 млрд долларов США [6, 7].

ИМП чаще страдают женщины, чем мужчины. К предрасполагающим факторам развития заболеваний относят уровень сексуальной активности, постменопаузу, использование определённых видов контрацепции, неполное опорожнение мочевого пузыря, мочекаменную болезнь, гиперплазию простаты, врождённые аномалии мочевой системы, в том числе пузырно-мочеточниковый рефлюкс, диабет, нарушения иммунной системы, использование уретрального катетера [9].

В настоящее время преобладает мнение, что вирусы редко являются причиной возникновения ИМП у иммунокомпетентных пациентов, однако вирусы могут рассматриваться в качестве одной из причин ИМП. Moustafa A., Li W., Singh H. et al. (2018) при изучении метагенома мочевых путей идентифицировали 6 вирусов человека мочеполювой локализации (вирус папилломы человека и контагиозный моллюск), мочевогоделительной (полиомавирус ВК и JC), а также герпесвирус 6 и Анелловир [10].

Верификация вирусов в моче при ИМП различной локализации важна при наличии клиники и отрицательных результатах культурального исследования мочи, что, к сожалению, нередко встречается при рутинном бактериологическом исследовании мочи. В настоящее время необходимы изучение и систематизация данных о наличии или отсутствии определённых таксонов вирусов у здоровых людей, а также при различных вариантах инфекционной урологической патологии [11].

Данный обзор посвящён вирусным агентам, которые обнаруживаются при различной урологической патологии. Проведён поиск исследовательских работ в информационных порталах The Cochrane Database, MEDLINE/PubMed Database, eLIBRARY, ClinicalKey. Поиск текущих публикаций баз данных проводился с использованием ключевых слов и логического оператора SQL: «UTI»/ «у

rethritis»/«ureteritis»/«urethritis»/«cystitis»/«urethrostenosis» AND «наименование вирусного агента» проводился за период с 2008-2018 гг., в результате были отобраны наиболее актуальные и репрезентативные исследования. В настоящий обзор включены более 40 статей, опубликованных за последние 10 лет, содержащих мнения и представления о роли вирусных агентов в этиологии и патогенезе урологических заболеваний.

Герпесвирусы

Герпесвирусы содержат ДНК, вызывают поражение слизистых оболочек, кожи, внутренних органов и центральной нервной системы. Выделяют 8 типов, вызывающих разные по тяжести процесса заболевания у людей:

- вирусы простого герпеса типа 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2);
- вирус ветряной оспы (VZV);
- цитомегаловирус (CMV);
- вирус Эпштейна-Барра (EBV);
- вирус герпеса человека типа 6 варианты А и В (HHV-6A и HHV-6B);
- герпесвирус человека типа 7 (HHV-7);
- вирус саркомы Капоши или герпесвирус человека типа 8 (HHV-8).

Эти герпесвирусы могут вызвать латентную инфекцию в определённых тканях, характерных для каждого типа вируса. Герпесвирусы делятся на три группы:

- α герпесвирусы (HSV-1, HSV-2 и VZV) имеют короткий репликативный цикл, размножаются в эпителиальных клетках с их последующим цитолизом и имеют широкое разнообразие хозяев;
- β герпесвирусы (CMV, HHV-6 и HHV-7) с длинным репликативным циклом и ограниченным диапазоном хозяев;
- γ-герпесвирусы (EBV и HHV-8) с очень ограниченным диапазоном хозяев [12].
- α герпесвирусы (HSV-1, HSV-2, VZV)

Исследованиями при оценке образцов мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 7,1 % был выявлялся вирус HSV-1 [13,14]. Аналогичные результаты получили Ito S et al. (2016), обследовавшие 424 мужчин с острым уретритом. Исследователи выявили наличие в моче HSV-1 и HSV-2 в 7,1 % и в 2,6 % случаев соответственно [15]. В другом исследовании Ito S. et al. (2017) проанализировали клинические и лабораторные данные 13 мужчин с негонококковым уретритом без видимых герпетических поражений, но с верификацией HSV-2 в моче. Авторы пришли к выводу, что HSV-2 может быть причиной острого уретрита, не вызывая при этом видимых герпетических поражений [16].

Badawi H. et al. (2010) осуществили исследование по изучению распространённости HSV-2 у пациентов с раком мочевого пузыря и циститом. При обследовании 70-ти пациентов (27 — рак мочевого пузыря (I группа), 23 — цистит (II группа), 20 — контроль (III группа)), исследователи обнаружили ДНК HSV-2 в ткани мочевого пузыря у 29,6 % и 21,7 % пациентов I и II групп соответственно, а также при ПЦР-исследовании клеток лейкоцитарной плёнки у 22,2 % и 21,7 % пациентов I и II групп со-

ответственно. IgG, специфический GG-2 IgG и IgM были обнаружены в крови в 30,0 %, 16,0 % и 6,0 % случаев соответственно [17].

В исследовании Ong J.J. et al. (2017) акцентируется внимание на различиях клинических проявлений HSV уретрита и хламидийного уретрита у мужчин. Согласно отчёту по сравнению с хламидийной инфекцией HSV уретрит у мужчин значительно чаще вызывает тяжёлую дизурию (20,0 % против 0,0 %) и неспецифические симптомы (15,0 % против 0,0 %). У мужчин с HSV уретритом достоверно чаще регистрируются меатит (62,0 % против 23,0 %), язвы половых органов (37,0 % против 0,0 %), паховая лимфаденопатия (30,0 % против 0,0 %), но реже — выделения из уретры (32,0 % против 69,0 %) [18].

Al-Sardar H. (2018) описывает случай почти безболезненного опоясывающего герпеса с симптомами цистита, онемения полового члена и острой вестибулярной недостаточности [19]. Существует мнение, что зостер-ассоциированная задержка мочи, происходящая при поражении S2-S4 дерматомов, встречается редко. При этом основными возможными причинами задержки являются ипсилатеральный гемидцит, неврит или миелит-ассоциированное поражение. Однако в последнее время ряд авторов все чаще сообщают о случаях острой задержки мочи у пациентов с VZV [20-23].

Fujii M. et al. (2015) при ретроспективном анализе выявили значимые корреляции между нарушениями мочеиспускания и болевым синдромом, ассоциированным с VZV. Авторы акцентируют внимание дерматологов на том, что сильная боль, связанная с опоясывающим герпесом, поражающим сакральный отдел, может быть предиктором дисфункции нижних мочевых путей [24].

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус человека (CMV), также упоминаемый в литературе как вирус герпеса человека типа 5 (HHV-5), относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesviridae, роду Cytomegalovirus [25]. Цитомегаловирусная инфекция чаще наблюдается у пациентов с ослабленным иммунитетом. CMV-ассоциированный геморрагический цистит встречается редко, но его развитие следует ожидать даже у иммунокомпетентных пациентов. Причём, культуральное исследование мочи у таких пациентов, как правило, отрицательное, а верификация вирусной ДНК возможна в ПЦР [26]. Геморрагический цистит является серьёзным осложнением у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Алло-HSCT). Исследование Atilla E. et al. (2018) ставило целью определить факторы риска и исходы для пациентов с геморрагическим циститом в условиях Алло-HSCT. У 98 (39,0 %) пациентов диагноз геморрагический цистит был поставлен, в среднем, через 119 дней, причём у 91 (93,0 %) — с поздним началом заболевания. В однофакторном анализе геморрагический цистит был связан с реактивацией CMV ($p < 0,001$), а в многофакторном анализе, проведённом авторами, наличие реактивации CMV было определено как независимый фактор риска. Исследователи пришли к выводу, что реактивация CMV ассоциирована с повышенным риском развития геморрагического цистита [27].

CMV также могут быть причастны к манифестации простатита. В литературе упоминается только 1 отчёт о 4 случаях CMV простатита, подкреплённых результатами биопсии: 3 — при биопсии иглой и 1 — при трансуретральной резекции и отмечают возможность возникновения у таких пациентов соответствующей инфекционной патологии, неблагоприятно влияющей на прогноз [28].

Rouphael N.G. et al. (2011) описали первый в литературе случай ЦМВ простатита у пациента при трансплантации сердца. В связи с повышенным уровнем простатспецифического антигена пациенту была проведена биопсия простаты, выявившая аденокарциному и хронический простатит. В биоптатах простаты был верифицирован CMV. Авторы обращают внимание врачей-трансплантологов на возможную связь между CMV, простатитом и раком простаты [29].

Tan S.K. et al. (2018) описали случай, когда у пациента через 7 месяцев после трансплантации почки были обнаружены гидронефроз данной почки, тяжёлый гидронефроз нативной почки и мочеточника, а также инфекционно-воспалительное поражение предстательной железы. В биоптатах обеих почек и простаты были верифицированы CMV. Авторы делают вывод, что CMV может распространяться за пределы аллотрансплантата почки, вовлекая другие отделы мочеполового тракта, включая нативные почки и простату [30].

Garolla A. et al. (2013) отмечают, что хронические вирусные инфекции влияют на качество спермы и считаются фактором риска мужского бесплодия. Недавние исследования показали, что наличие ВИЧ, вируса гепатита В или CMV в эякуляте ухудшает параметры спермы, целостность ДНК, и, в частности, снижает подвижность сперматозоидов. В настоящее время руководства по вирусному скринингу пар, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям, требуют оценки данных вирусов. Всё больше данных свидетельствуют о том, что вирусная инфекция может играть важную роль в мужском бесплодии [31]. Mohseni M. et al. (2018) оценили частоту встречаемости CMV в образцах спермы мужчин с проблемами бесплодия, относящихся к центру оплодотворения *in vitro* (ЭКО) в Кермане (Иран) и его ассоциации с параметрами спермы. Исследование показало, что распространённость CMV-инфекции была выше у бесплодных мужчин, по сравнению с фертильными мужчинами, а CMV-инфекция может быть причастной к мужскому бесплодию. Противовирусное лечение может быть эффективным в улучшении качества спермы и успешности ЭКО. Авторы указывают, что связь между CMV-инфекцией в сперме и бесплодием была получена в предыдущих исследованиях и подтверждена в настоящем [32].

Однако Eggert-Kruse W. et al. (2009) имеют диаметрально противоположную точку зрения. По их данным присутствие CMV в сперме не связано с качеством спермы. Верификация CMV в эндоцервикальном материале не ассоциируется с пониженным качеством цервикальной слизи или с другими женскими факторами бесплодия. Обнаружение CMV в сперме не связано с наличием CMV в эндоцервикальном материале партнёров-женщин. Обнаружение в сыворотке крови IgG и/или IgM к CMV достоверно не коррелирует с верификацией данного вируса в сперме или цервикальной слизи. Авторы при-

ходят к выводу, что наличие CMV в половых путях пациентов с infertility значимо, но нет доказательств, что CMV-инфекция является причиной бесплодия [33].

Вирусы папилломы человека

Вирусы папилломы человека (HPV) — ДНК-содержащие вирусы, которые имеют тропизм к эпителию половых, верхних дыхательных путей и коже. Описывают 15 типов HPV высокого риска, верифицированных на слизистых оболочках и связанных с раком шейки матки. HPV-16 и HPV-18 являются наиболее канцерогенными, так как они ответственны приблизительно за 50,0 % и 20,0 % всех случаев рака шейки матки во всем мире, соответственно.

Из-за их высокого уровня онкогенной активности HPV-16 и HPV-18 являются наиболее изученными типами HPV. В последние четыре десятилетия были достигнуты необычайные достижения в изучении HPV-инфекции, в результате которых значительно улучшились скрининг и профилактика HPV-индуцированных поражений. Но необходимы дополнительные исследования, чтобы охарактеризовать биологию и эпидемиологию огромного количества типов HPV, с целью уточнения их потенциальных ролей при других заболеваниях человека [34].

В эпоху вакцинации против HPV, ведутся дебаты в отношении необходимости вакцинации мужчин. Satoshi Takahashi et al. (2010) показали, что частота встречаемости HPV в соскобе уретры у мужчин с уретритом составляла 22,0 %, а в моче — 24,0 %. Авторы пришли к выводу, что мочевыводящие пути являются местом локализации HPV. В обсуждении результатов авторы указывают на то, что некоторые урологи считают, что «бессимптомные» HPV-инфекции являются распространёнными заболеваниями и половые партнёры имеют инфицирование или колонизацию HPV наружных половых органов. Однако HPV может персистировать в мочевом тракте и приводить к значительному увеличению долгосрочного риска развития рака у пациентов и их сексуальных партнёров [35].

На сегодняшний день существует множество исследований по эпидемиологии и патогенезу генитальной инфекции HPV у женщин, однако недостаточно исследованным остаётся вопрос инфекции HPV у мужчин [31,35].

Shigehara K. et al. (2010) при изучении распространённости HPV в мочеполовых путях у 142 мужчин с уретритом обнаружили HPV в 48,0 % (68 пациентов), а HPV высокого риска в 32,0 % (46 пациентов) случаев, на пенисе и/или в уретре или моче. По данным исследования, HPV был обнаружен в 31,0 % случаев в половом члене, в 20,0 % случаев — в уретре и 24,0 % — в моче, тогда как HPV высокого риска был идентифицирован у 23,0 % мужчин в половом члене, в 12,0 % — в уретре и в 11,0 % — в моче. Среди HPV-положительных мужчин 66,0% имели HPV-инфекцию в мочевыводящих путях, где наиболее распространёнными типами HPV были HPV-6, HPV-16, HPV-18 и HPV-58 [36].

В другом исследовании Shigehara K. et al. (2011) при оценке факторов риска инфицирования уретры HPV установили, что более 4 сексуальных партнёров за год и

наличие заражений *N. gonorrhoeae* и/или *C. trachomatis* и/или *M. genitalium* были независимыми факторами риска для инфицирования уретры HPV. Авторы предположили взаимосвязь обнаружения уретрального HPV с характером текущей сексуальной активности и наличием инфекций *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и / или *M. Genitalium* [37].

Nakashima K., Shigehara K. et al. (2018) при анализе данных 803 пациентов с различными вариантами ИМП выявили общую распространённость HPV (6,2 %) и HPV высокого риска (3,1 %) в моче. Частота обнаружения этих вирусов была самой высокой у мужчин с уретритом в возрасте 40-49 лет. Однако авторы отмечают, что достоверной корреляции между частотой обнаружения вирусов и возрастом не наблюдалось. Уретрит был независимым фактором риска для выявления HPV из образцов мочи [38].

Badawi H. et al. (2008) подтвердили значимую взаимосвязь между верификацией HPV-16, HPV-18, HPV-52 в биоптатах мочевого пузыря и раком мочевого пузыря. У больных с раком мочевого пузыря данные типы HPV были обнаружены в 44,4 % случаев, что достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных с циститом (11,1%). Исследователи также выявили значительную ассоциацию карциномы переходных клеток с HPV-16 в 69,2 %, а в 61,1 % случаев в клетках лейкоцитарной плёнки и биоптатах мочевого пузыря. Сочетание HPV-16, HPV-18 и HPV-52 встречалось значительно чаще, чем наличие отдельного типа HPV (79,2 % и 20,8 % соответственно) [39].

Полиомавирус

В семейство полиомавирусов (ДНК-содержащих) входят два инфекционных для человека вируса (JC и BK). Вирус JC вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, вирус BK — нефропатию трансплантированных почек.

BK вирус широко распространён в человеческой популяции. Он инфицирует людей субклинически в детском возрасте и персистировать в мочевыделительной системе. У большинства иммунокомпетентных индивидуумов инфекция бессимптомна, несмотря на частые эпизоды вирусной реактивации с распространением в мочу. У пациентов с ослабленным иммунитетом реактивация с последующей выраженной репликацией вируса может приводить к тяжёлым поражениям: у 1,0-10,0 % пациентов с трансплантацией почек развивается связанная с вирусом BK нефропатия, а у 5,0-15,0 % пациентов с трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток возникает ассоциированный с BK-вирусом геморрагический цистит. Reddy Y.N. et al. (2014) обращают внимание на важность верификации вирусов BK при трансплантации почек как у донора, так и у реципиента [40]. Wingate J.T. et al. (2017) констатировали взаимосвязь между длительностью постановки мочеточникового стента и BK-виремией у пациентов с почечными трансплантатами [41]. Есть данные о причастности вирусов BK к раку мочевого пузыря [42]. Верификация вируса BK возможна в крови, моче (ПЦР), а также при исследовании биоптатов (ПЦР, морфологическое исследование) [43].

Респираторные вирусы

Наиболее распространёнными вирусами, причастными к манифестации ИМП, являются респираторно-синцитиальный вирус (RSV), риновирус (RV), вирус гриппа и аденовирус (AdV). ИМП различной локализации чаще регистрируются у детей после перенесённой респираторной инфекции. Авторы, занимающиеся данной проблемой, указывают на то, что дебют ИМП, совпадающий с респираторным заболеванием, не требует культурального исследования мочи, так как у 10,0-13,4 % детей ИМП является следствием перенесённой вирусной инфекции [44-46].

Эксклюзивными и малочисленными являются работы о причастности вируса Зика к различным вариантам урологической патологии, в частности, к дебюту нейрогенного мочевого пузыря [47], у людей, инфицированных этим вирусом внутриутробно. Необходимо отметить, что данный вирус верифицируется в моче взрослых и детей и без какой-либо урологической патологии [48,49].

Заключение

На сегодняшний день данные о роли вирусов в развитии различных урологических заболеваний крайне разрознены, мозаичны и не систематизированы. Проблема в том, что отсутствуют исследования о верификации раз-

личных таксонов вирусов в моче, органах и тканях мочевого системы у здоровых людей, то есть нет некой точкой отсчёта интерпретации результатов при различных вариантах урологической патологии. На сегодняшний день частично описаны не только микробиом, но и виром человеческого организма и крайне сложно ответить на вопрос, являются ли вирусы составной частью здорового виroma верифицированные в различных биотопах и, в частности, в мочевой системе или же они причастны к развитию заболевания. В данном контексте актуально название статьи Zou S. et al. (2016) «Research on the human virome: where are we and what is next» [50]. К инфекционным заболеваниям в урологии причастен не только наиболее изученный бактериальный компонент, но и вирусы как в моноварианте, так и в составе вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций.

Сегодня все больше исследователей склоняются к необходимости выявления систематизированных закономерностей развития патологических процессов вирусной этиологии при заболеваниях мочевыводящих путей и разработке программ скрининговых исследований на наличие специфичного вирусного агента при той или иной патологии мочевого тракта. Уверены, что подобные подходы в ближайшем будущем будут разработаны в целях профилактики развития рецидивов и хронизации процессов, а также в целях подбора адекватной лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Human Microbiome Project. Доступно по: <https://hmpdacc.org/hmp/> Ссылка активна на 12.10.2018.
2. International Human Microbiome Consortium. Доступно по: <http://www.human-microbiome.org/> Ссылка активна на 12.10.2018.
3. MULTI-OMIC MICROBIOME STUDY-PREGNANCY INITIATIVE. Доступно по: <http://momspi.vcu.edu/> Ссылка активна на 12.10.2018.
4. The Inflammatory Bowel Disease Multiomics Database. Доступно по: <https://www.ibdmdb.org/> Ссылка активна на 12.10.2018.
5. Stamm W.E., Norrby S.R. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. // *J.Infect Dis.* – 2001. -V.183. - Suppl 1. - S1-4. DOI: 10.1086/318850
6. Steiger S.N., Comito R.R., Nicolau D.P. Clinical and economic implications of urinary tract infections. // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* – 2017. – V.17(4). – P.377-383. DOI: 10.1080/14737167.2017.1358618
7. Ciani O., Grassi D., Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the “costs of resignation”. // *Clin Drug Investig.* – 2013. – V.33(4). – P.255-61. DOI: 10.1007/s40261-013-0069-x
8. Urological Infections. EAU Guidelines. Доступно по: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Ссылка активна на 12.10.2018.
9. Al-Badr A., Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. // *Sultan Qaboos University Medical Journal.* -2013. – V.13(3). – P.359-367.
10. Moustafa A., Xie C., Kirkness E., Biggs W., Wong E., et al. The blood DNA virome in 8,000 humans. // *PLoS Pathogens.* – 2017. – V.13. – e1006292. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006292.
11. Moustafa A., Li W., Singh H., Moncera K.J., Torralba M.G., et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. // *Scientific Reports.* – 2018. – V.8. – P.4333. DOI: 10.1038/s41598-018-22660-8.

REFERENCES

1. NIH Human Microbiome Project. Available at: <https://hmpdacc.org/hmp/>. Accessed October 12, 2018.
2. International Human Microbiome Consortium. Available at: <http://www.human-microbiome.org/> Accessed October 12, 2018.
3. MULTI-OMIC MICROBIOME STUDY-PREGNANCY INITIATIVE. Available at: <http://momspi.vcu.edu/> Accessed October 12, 2018.
4. The Inflammatory Bowel Disease Multiomics Database. Available at: <https://www.ibdmdb.org/> Accessed October 12, 2018.
5. Stamm WE, Norrby SR Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J.Infect Dis.* 2001;183(1):1-4. DOI: 10.1086/318850
6. Steiger SN, Comito RR, Nicolau. Clinical and economic implications of urinary tract infections. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* 2017;17(4):377-383. DOI: 10.1080/14737167.2017.1358618
7. Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the “costs of resignation”. *Clin Drug Investig.* 2013;33(4):255-61. DOI: 10.1007/s40261-013-0069-x
8. Urological Infections. EAU Guidelines. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Accessed October 12, 2018.
9. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. *Sultan Qaboos University Medical Journal.* 2013;13(3):359-367.
10. Moustafa A, Xie C, Kirkness E, Biggs W, Wong E, et al. The blood DNA virome in 8,000 humans. *PLoS pathogens.* 2017; 13:e1006292. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006292.
11. Moustafa A, Li W, Singh H, Moncera KJ, Torralba MG, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Scientific Reports.* 2018;8:4333. DOI: 10.1038/s41598-018-22660-8.

12. Whitley R.J. Chapter 68 Herpesviruses. Medical Microbiology. // 4th edition. Baron S, editor. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. - 1996.
13. Набока Ю.Л., Ильяш А.В., Крахоткин Д.В. Вирусно-бактериальные ассоциации, верифицированные в моче здоровых людей (пилотное исследование). // *Вестник урологии*. - 2018. - 6(3). - P.44-49. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-44-49
14. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. // *Урология*. - 2013. - №4. - С.16-18.
15. Ito S., Hanaoka N., Shimuta K., Seike K., Tsuchiya T., et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. // *Int. J. Urol.* - 2016. - V.23. - P.325-331. DOI:10.1111/iju.13044
16. Ito S., Yasuda M., Kondo H., Yamada Y., Nakane K., et al. Clinical courses of herpes simplex virus-induced urethritis in men. // *J Infect Chemother.* - 2017. - V.23(10). - P.717-719. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.03.017
17. Badawi H., Ahmed H., Aboul Fadl L., Helmi A., Fam N., et al. Herpes simplex virus type-2 in Egyptian patients with bladder cancer or cystitis. // *APMIS*. - 2010. - V.118. - P.37-44. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02556.x.
18. Ong J.J., Morton A.N., Henzell H.R., Berzins K., Druce J., et al. Clinical Characteristics of Herpes Simplex Virus Urethritis Compared With Chlamydial Urethritis Among Men. // *Sex Transm Dis.* - 2017. - V.44(2). - P.121-125. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000547.
19. Al-Sardar H. A Case of Almost Painless Herpes Zoster Presenting with Symptoms of Cystitis, Penile Numbness, and Acute Vestibular Failure. // *Case Reports in Dermatological Medicine* 2013. - 2013. - 738579. DOI: 10.1155/2013/738579
20. Marques SA, Hortense J. Herpes Zoster-Associated Acute Urinary Retention in Immunocompetent Patient. // *Anais Brasileiros de Dermatologia*- 2014. - V.89(6). - P.985-987. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143185
21. Jakubovicz D., Solway E., Orth P. Herpes Zoster: Unusual Cause of Acute Urinary Retention and Constipation. // *Canadian Family Physician*. - 2013. - V.59(3). - P.146-147. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143185
22. Addison B., Harvey M. Herpes zoster-induced acute urinary retention. // *Emerg Med Australas.* - 2013. - V.25(3). - P.279-81. DOI: 10.1111/1742-6723.12079.
23. MacCraith E., Davis N.F., Walsh K. Acute urinary retention and constipation precipitated by herpes zoster infection. // *BMJ Case Rep.* - 2017. - V.12. pii: bcr-2017-220068. DOI: 10.1136/bcr-2017-220068.
24. Fujii M., Takahashi I., Honma M., Ishida-Yamamoto A. Close correlation of herpes zoster-induced voiding dysfunction with severity of zoster-related pain: A single faculty retrospective study. // *J Dermatol.* - 2015. - V.42. - P.1091-1093. DOI: 10.1111/1346-8138.12957
25. Schottstedt V., Blümel J., Burger R., Drosten C., Gröner A., et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) - Revised. // *Transfusion Medicine and Hemotherapy* - 2010. - V.37(6). - P.365-375. DOI: 10.1159/000322141
26. Taktak A., Acar B., Gür G., Tiryaki T., Karakuş E., et al. Cytomegalovirus-related hemorrhagic cystitis in an immunocompetent child. // *Renal Failure*. 2014. - V.36(7). - P.1148-1150. DOI: 10.3109/0886022X.2014.926757
27. Atilla E., Yalciner M., Atilla P.A., Ates C., Bozdog S.C., et al. Is cytomegalovirus a risk factor for haemorrhagic cystitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients? // *Antivir Ther.* - 2018. DOI: 10.3851/IMP3252.
28. Yoon G.S., Nagar M.S., Tavora F., Epstein J.I. Cytomegalovirus Prostatitis: A Series of 4 Cases. // *International Journal of Surgical Pathology*. - 2008. - V.18. - P.55 - 59. DOI: 10.1177/1066896908321182
29. Roupheal N.G., Laskar S.R., Smith A., Lyon G.M. Cytomegalovirus Prostatitis in a Heart Transplant Recipient. // *American Journal of Transplantation*. - 2011. - V.11. - P.1330-1333. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03519.x
12. Whitley R.J. Chapter 68 Herpesviruses. Medical Microbiology. 4th edition. Baron S, editor. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
13. Naboka YuL, Ilyash AV, Krahutkin DV. Virus and bacterial associations verified in the urine of healthy people (pilot study). *Urology Herald*. 2018; 6(3):44-49. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-44-49
14. Naboka IuL, Gudima IA, Kogan MI, Ibishev KhS, Chernitskaia ML. The microbial spectrum of urine and bladder bioptic samples in women with chronic recurrent cystitis. *Urologiia*. 2013;(4):16-8. (In Russ.)
15. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int. J. Urol*. 2016;23:325-331. DOI:10.1111/iju.13044
16. Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K., et al. Clinical courses of herpes simplex virus-induced urethritis in men. *J Infect Chemother.* 2017;23(10):717-719. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.03.017
17. Badawi H., Ahmed H., Aboul Fadl L, Helmi A, Fam N, et al. Herpes simplex virus type-2 in Egyptian patients with bladder cancer or cystitis. *APMIS*. 2010;118:37-44. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02556.x.
18. Ong JJ, Morton AN, Henzell HR, Berzins K, Druce J., et al. Clinical Characteristics of Herpes Simplex Virus Urethritis Compared With Chlamydial Urethritis Among Men. *Sex Transm Dis*. 2017;44(2):121-125. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000547.
19. Al-Sardar H. A Case of Almost Painless Herpes Zoster Presenting with Symptoms of Cystitis, Penile Numbness, and Acute Vestibular Failure. *Case Reports in Dermatological Medicine* 2013. 2013; 738579. DOI: 10.1155/2013/738579
20. Marques SA, Hortense J. Herpes Zoster-Associated Acute Urinary Retention in Immunocompetent Patient. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89(6):985-987. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143185
21. Jakubovicz D, Solway E, Orth P. Herpes Zoster: Unusual Cause of Acute Urinary Retention and Constipation. *Canadian Family Physician*. 2013;59(3):e146-e147. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143185
22. Addison B, Harvey M. Herpes zoster-induced acute urinary retention. *Emerg Med Australas.* 2013;25(3):279-81. DOI: 10.1111/1742-6723.12079.
23. MacCraith E, Davis NF, Walsh K. Acute urinary retention and constipation precipitated by herpes zoster infection. *BMJ Case Rep*. 2017; 12. pii: bcr-2017-220068 DOI: 10.1136/bcr-2017-220068.
24. Fujii M, Takahashi I, Honma M, Ishida-Yamamoto A. Close correlation of herpes zoster-induced voiding dysfunction with severity of zoster-related pain: A single faculty retrospective study. *J Dermatol*. 2015;42:1091-1093. DOI: 10.1111/1346-8138.12957
25. Schottstedt V, Blümel J, Burger R, Drosten C, Gröner A, et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) - Revised. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2010;37(6):365-375. DOI: 10.1159/000322141
26. Taktak A, Acar B, Gür G, Tiryaki T, Karakuş E, et al. Cytomegalovirus-related hemorrhagic cystitis in an immunocompetent child. *Renal Failure*. 2014;37(6):1148-1150. DOI: 10.3109/0886022X.2014.926757
27. Atilla E, Yalciner M, Atilla PA, Ates C, Bozdog SC, et al. Is cytomegalovirus a risk factor for haemorrhagic cystitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients? *Antivir Ther*. 2018. DOI: 10.3851/IMP3252.
28. Yoon GS, Nagar MS, Tavora F, Epstein JI Cytomegalovirus Prostatitis: A Series of 4 Cases. *International Journal of Surgical Pathology*. 2008;18(1):55-59. DOI: 10.1177/1066896908321182
29. Roupheal NG, Laskar SR, Smith A, Lyon GM. Cytomegalovirus Prostatitis in a Heart Transplant Recipient. *American Journal of Transplantation*. 2011;11:1330-1333. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03519.x

30. Tan S.K., Cheng X.S., Kao C.-S., Weber J., Pinsky B.A., et al. Native kidney cytomegalovirus nephritis and cytomegalovirus prostatitis in a kidney transplant recipient. // *Transpl. Infect. Dis.* – 2018. – e12998. DOI: 10.1111/tid.12998.
31. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L., Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. // *J Reprod Immunol.* – 2013. – V.100(1). – P.20-9. DOI: 10.1016/j.jri.2013.03.004.
32. Mohseni M., Mollaei H.R., Arabzadeh S.A., Mirshekari T.R., Ghorbani P. Frequency of Cytomegalovirus in Fertile and Infertile Men, Referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A Case-Control Study. // *International Journal of Reproductive Biomedicine.* – 2018. – V.16(7). – P.443–446. DOI: 10.29252/ijrm.16.7.443
33. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W., Strowitzki T., Schlehofer J.R. Cytomegalovirus (CMV) infection--related to male and/or female infertility factors? // *Fertil Steril.* – 2009. – V.91(1). – P.67–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014.
34. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. // *Semin Cancer Biol.* – 2014. – V.26. – P.13–21. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.11.002.
35. Takahashi S. Editorial Comment to Prevalence of human papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis. International. // *Journal of Urology.* – 2010. – V.17. – P.568–569. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02521.x.
36. Shigehara K., Sasagawa T., Kawaguchi S., Kobori Y., Nakashima T., et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis. // *International Journal of Urology.* – 2010. – V.17. – P.563–568. DOI: 10.1186/1471-2334-14-43
37. Shigehara K., Kawaguchi S., Sasagawa T., Furubayashi K., Shimamura M., et al. Prevalence of genital Mycoplasma, Ureaplasma, Gardnerella, and human papillomavirus in Japanese men with urethritis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection. // *J Infect Chemother.* – 2011. – V.17(4). – P.487–92. DOI: 10.1007/s10156-010-0203-0.
38. Nakashima K., Shigehara K., Kitamura T., Yaegashi H., Shimamura M., Kawaguchi S. Risk factors for human papillomavirus detection in urine samples of heterosexual men visiting urological clinics in Japan. // *J Infect Chemother.* – 2018. – V.24(9). – P.713–717. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.04.011.
39. Badawi H., Ahmed H., Ismail A., Diab M., Moubarak M., et al. Role of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 52 in Recurrent Cystitis and Urinary Bladder Cancer Among Egyptian Patients. // *The Medscape Journal of Medicine.* – 2008. – V.10(10). – P.232.
40. Reddy Y.N., Trabert J., Wunderer F., Abraham G., Reddy Y.N. Recurrent renal allograft dysfunction due to ureteric stenosis in a patient with the BK virus infection. // *Saudi J Kidney Dis. Transpl.* – 2014. – V.25. – P.101–4. DOI: 10.4103/1319-2442.124508
41. Wingate J.T., Brandenberger J., Weiss A., Scovel L.G., Kuhr C.S. Ureteral stent duration and the risk of BK polyomavirus viremia or bacteriuria after kidney transplantation. // *Transpl Infect Dis.* – 2017. – V.19:e12644. DOI: 10.1111/tid.12644.
42. Rinaldo C.H., Tylden G.D., Sharma B.N. The human polyomavirus BK (BKPv): virological background and clinical implications. // *APMIS.* – 2013. – V.121. – P.728–45. DOI: 10.1111/apm.12134.
43. Ahsan N., Shah K.V. Polyomaviruses and Human Diseases. In: Ahsan N. (eds) *Polyomaviruses and Human Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2006. DOI: 10.1007/0-387-32957-9_1
44. Kaluarachchi D., Kaldas V., Erickson E., Nunez R., Mendez M. When to perform urine cultures in respiratory syncytial virus-positive febrile older infants? // *Pediatr Emerg Care.* – 2014. – V.30(9). – P.598–601. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000203.
45. Schlechter Salinas AK, Hains DS, Jones T, Harrell C, Meredith M. Testing for Urinary Tract Infection in the Influenza/Respiratory Syncytial Virus-Positive Febrile Infant Aged 2 to 12 Months. // *Pediatr Emerg Care.* – 2017. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001073.
30. Tan SK, Cheng XS, Kao C-S, Weber J, Pinsky BA, et al. Native kidney cytomegalovirus nephritis and cytomegalovirus prostatitis in a kidney transplant recipient. *Transpl. Infect. Dis.* 2018;e12998. DOI: 10.1111/tid.12998.
31. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol.* 2013;100(1):20-9. DOI: 10.1016/j.jri.2013.03.004.
32. Mohseni M, Mollaei HR, Arabzadeh SA, Mirshekari TR, Ghorbani P. Frequency of Cytomegalovirus in Fertile and Infertile Men, Referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A Case-Control Study. *International Journal of Reproductive Biomedicine.* 2018;16(7):443–446. DOI: 10.29252/ijrm.16.7.443
33. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, Strowitzki T, Schlehofer JR. Cytomegalovirus (CMV) infection--related to male and/or female infertility factors? *Fertil Steril.* 2009; 91(1):67-82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014.
34. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2014; 26:13-21. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.11.002.
35. Takahashi, S. Editorial Comment to Prevalence of human papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis. International. *Journal of Urology.* 2010;17:568-569. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02521.x.
36. Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, Kobori Y, Nakashima T, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis. *International Journal of Urology.* 2010;17:563-568. DOI: 10.1186/1471-2334-14-43
37. Shigehara K, Kawaguchi S, Sasagawa T, Furubayashi K, Shimamura M, et al. Prevalence of genital Mycoplasma, Ureaplasma, Gardnerella, and human papillomavirus in Japanese men with urethritis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection. *J Infect Chemother.* 2011;17(4):487-92. DOI: 10.1007/s10156-010-0203-0.
38. Nakashima K, Shigehara K, Kitamura T, Yaegashi H, Shimamura M, Kawaguchi S. Risk factors for human papillomavirus detection in urine samples of heterosexual men visiting urological clinics in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24(9):713-717. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.04.011.
39. Badawi H, Ahmed H, Ismail A, Diab M, Moubarak M, et al. Role of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 52 in Recurrent Cystitis and Urinary Bladder Cancer Among Egyptian Patients. *The Medscape Journal of Medicine.* 2008;10(10):232.
40. Reddy YN, Trabert J, Wunderer F, Abraham G, Reddy YN. Recurrent renal allograft dysfunction due to ureteric stenosis in a patient with the BK virus infection. *Saudi J Kidney Dis. Transpl.* 2014;25:101-4. DOI: 10.4103/1319-2442.124508
41. Wingate JT, Brandenberger J, Weiss A, Scovel LG, Kuhr CS. Ureteral stent duration and the risk of BK polyomavirus viremia or bacteriuria after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19:e12644. DOI: 10.1111/tid.12644.
42. Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPv): virological background and clinical implications. *APMIS.* 2013; 121: 728–45. DOI: 10.1111/apm.12134.
43. Ahsan N, Shah KV. Polyomaviruses and Human Diseases. In: Ahsan N. (eds) *Polyomaviruses and Human Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2006. DOI: 10.1007/0-387-32957-9_1
44. Kaluarachchi D, Kaldas V, Erickson E, Nunez R, Mendez M. When to perform urine cultures in respiratory syncytial virus-positive febrile older infants? *Pediatr Emerg Care.* 2014; 30(9):598-601. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000203.
45. Schlechter Salinas AK, Hains DS, Jones T, Harrell C, Meredith M. Testing for Urinary Tract Infection in the Influenza/Respiratory Syncytial Virus-Positive Febrile Infant Aged 2 to 12 Months. *Pediatr Emerg Care.* 2017; DOI: 10.1097/PEC.0000000000001073.
46. Hendaus MA, Alhammadi AH, Khalifa MS, Muneer E, Chandra P. Risk of Urinary Tract Infection in Infants and

46. Hendaus M.A., Alhammadi A.H., Khalifa M.S., Muneer E., Chandra P. Risk of Urinary Tract Infection in Infants and Children with Acute Bronchiolitis. // *Paediatrics & Child Health*. – 2015. – V.20(25). – e25–e29. DOI: 10.1093/pch/20.5.e25
47. Costa Monteiro L.M., Cruz G.N.O., Fontes J.M., Saad Salles T.R.D., Boechat M.C.B. et al. Neurogenic Bladder Findings in Patients with Congenital Zika Syndrome: A Novel Condition. // *PLoS ONE*. – 2018. – V. 13(3). – e0193514. DOI: 10.1371/journal.pone.0193514.
48. Gourinat A.C., O'Connor O., Calvez E., Goarant C., Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. // *Emerg Infect Dis*. – 2015. – V.21(1). – P.84–86. DOI: 10.3201/eid2101.140894.
49. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M., MacDonald J, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. // *Am J Trop Med Hyg*. – 2014. – V.91(5). – P.1035–1038. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0151.
50. Zou S., Caler L., Colombini-Hatch S., Glynn S., Srinivas P. Research on the human virome: where are we and what is next. // *Microbiome*. – 2016. – V.4(1). – P.32. DOI: 10.1186/s40168-016-0177-y
- Children with Acute Bronchiolitis. *Paediatrics & Child Health*. 2015;20(25):e25–e29. DOI: 10.1093/pch/20.5.e25
- Costa Monteiro LM, Cruz GNO, Fontes JM, Saad Salles TRD, Boechat MCB, et al. Neurogenic Bladder Findings in Patients with Congenital Zika Syndrome: A Novel Condition. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193514. DOI: 10.1371/journal.pone.0193514.
- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E., Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(1):84–86. DOI: 10.3201/eid2101.140894.
- Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(5):1035–1038. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0151.
- Zou S, Caler L, Colombini-Hatch S, Glynn S, Srinivas P. Research on the human virome: where are we and what is next. *Microbiome*. 2016;4(1):32. DOI: 10.1186/s40168-016-0177-y

Информация об авторах

Крахоткин Денис Валерьевич, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID iD 0000-0003-1540-6647; e-mail: den_surgeon@mail.ru.

Иванов Сергей Никитич, студент ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID iD 0000-0002-9772-937X; e-mail: ivanovsergey19@gmail.com.

Набока Юлия Лазаревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID iD 0000-0002-0937-4573; e-mail: nagu22@mail.ru.

Коган Михаил Иосифович, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующей кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID iD 0000-0002-1710-0169; e-mail: kogan_dept@mail.ru.

Гудима Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры кафедра микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; e-mail: nagu22@mail.ru.

Ильяш Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID iD: 0000-0001-8433-8567; e-mail: annailyash@yandex.ru.

Савкин Максим Эдуардович, студент ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; e-mail: savmaximed@gmail.com.

Красулин Виктор Васильевич, д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Сизякин Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; e-mail: dsiziakin@mail.ru.

Information about the authors

Denis V. Krakhotkin, M.D., Post-graduate student of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University, ORCID iD 0000-0003-1540-6647; e-mail: den_surgeon@mail.ru.

Sergey N. Ivanov, Rostov State Medical University student, ORCID iD 0000-0002-9772-937X; e-mail: ivanovsergey19@gmail.com.

Yulia L. Naboka, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University, ORCID iD 0000-0002-0937-4573; e-mail: nagu22@mail.ru.

Mikhail I. Kogan, MD, PhD, Honored Scientist of the Russian Federation, Full Professor; Head at the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology and Andrology, Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University, ORCID iD 0000-0002-1710-0169; e-mail: kogan_dept@mail.ru.

Irina A. Gudima, MD, PhD doctoral candidate, Assistant Professor of the Department of Microbiology and Virology No. 1, Rostov State Medical University; e-mail: nagu22@mail.ru.

Anna V. Ilyash, MD, PhD doctoral candidate, Assistant of Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-andrology, of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University, ORCID iD: 0000-0001-8433-8567; e-mail: annailyash@yandex.ru.

Maxim E. Savkin, Rostov State Medical University student; e-mail: savmaximed@gmail.com.

Viktor Vasilyevich Krasulin, MD, Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology and Andrology, Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University.

Dmitry Vladimirovich Siziakin, MD, Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology and Andrology, Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University; e-mail: dsiziakin@mail.ru.

Получено / Received: 08.04.2018

Принято к печати / Accepted: 14.08.2018

© Коллектив авторов, 2018
УДК616.988:615.201.8 - 053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-22-27

Эффективность нелфинавира и лопинавира/ ритонавира при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

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

Цель: охарактеризовать эффективность нелфинавира и лопинавира/ритонавира в стартовых схемах антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста. **Материалы и методы:** у 50 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 24-36 месяцев проводили терапию с использованием абакавира и ламивудина в сочетании с нелфинавиrom (24 ребенка) или лопинавиrom/ритонавиrom (26 больных). **Результаты:** применение обеих схем антиретровирусной терапии приводило к подавлению репликации ВИЧ, улучшению клинических и иммунологических показателей. Однако при лечении лопинавиrom/ритонавиrom выявлена более существенная положительная динамика вирусной нагрузки крови ВИЧ, иммунного статуса и клинической картины. С помощью математического моделирования доказана значимость назначения лопинавира/ритонавира в качестве независимого предиктора увеличения продолжительности эффективности антиретровирусной терапии. В качестве побочных эффектов лопинавира/ритонавира развились диспепсические симптомы. **Заключение:** результаты проведенного исследования свидетельствуют высокой эффективности и безопасности использования лопинавира/ритонавира по сравнению с нелфинавиrom у ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лопинавир/ритонавир, нелфинавир.

Для цитирования: Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Эффективность нелфинавира и лопинавира/ритонавира при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):22-27. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-22-27

Контактное лицо: Денисенко Валентин Борисович, detinfrostov@gmail.com.

The efficacy of nelfinavir and lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-infected pediatric patients

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

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

Objective: to characterize the efficacy of nelfinavir and lopinavir/ritonavir in the starting regimens of antiretroviral therapy for HIV-infected pediatric patients. **Materials and methods:** 50 HIV-infected patients aged 24-36 months were treated with abacavir and lamivudine in combination with nelfinavir (24 children) or lopinavir/ritonavir (26 patients). **Results:** Using both antiretroviral therapy schemes leads to suppression of HIV replication, improvement of clinical and immunological parameters. However, the treatment with lopinavir/ritonavir revealed a significant positive changes of HIV blood viral load, immune status and clinical picture. With the help of mathematical modeling, the significance of lopinavir/ritonavir appointment as an independent predictor of effectiveness prolongation of antiretroviral therapy has been proved. As a side effect of lopinavir/ritonavir developed dyspeptic symptoms. **Conclusion:** The results of the study indicate the high efficacy and safety of lopinavir/ritonavir use compared to nelfinavir in HIV-infected pediatric patients.

Key words: HIV infection, lopinavir/ritonavir, nelfinavir.

For citation: Denisenko V.B., Simovanyan E.N. The efficacy of nelfinavir and lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-infected pediatric patients. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):22-27. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-22-27

Corresponding author: Valentin B. Denisenko, detinfrostov@gmail.com.

Введение

Неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) у детей с быстрым развитием глубокого иммунодефицита, присоединением оппортунистических инфекций, опухолей, высокой летальностью диктуют необходимость ранней диагностики заболевания и назначения антиретровирусной терапии (АРВТ) [1,2]. Доказано, что на фоне АРВТ происходит подавление размножения ВИЧ, что ведет к улучшению клинико-иммунологических показателей, снижению летальности [3,4]. Схемы АРВТ включают три препарата, действующих на различные этапы репликативного цикла ВИЧ. В качестве «нуклеозидного скелета» схемы используют сочетание двух препаратов, являющихся нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы вируса. Третьим компонентом схемы является препарат, подавляющий активность вирусных ферментов — протеазы или обратной транскриптазы [3].

Применяемые в настоящее время схемы АРВТ не позволяют полностью элиминировать ВИЧ из организма больного, в связи с чем эта терапия проводится пожизненно [4]. Неблагоприятную роль играют высокая генетическая изменчивость вируса и недостаточная приверженность пациента лечению, в результате чего возможны селекция резистентных штаммов и утрата эффективности применяемой схемы [3]. Кроме того, при проведении АРВТ может проявиться побочное действие антиретровирусных препаратов [2-4].

Это диктует необходимость совершенствования АРВТ, что позволяет назначать детям с ВИЧ-И наиболее эффективные и безопасные схемы терапии в условиях их длительного приема. Особенно важен правильный подбор третьего компонента схемы АРВТ, обладающего наиболее высокой противовирусной активностью. В настоящее время у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 24 до 36 месяцев в схемах стартовой АРВТ рекомендуют использовать препараты, подавляющие активность вирусной протеазы – нелфинавир (НФВ, вирасепт) или лопинавир/ритонавир (ЛПВ/РТВ, калетра) [2, 3].

Цель исследования – охарактеризовать эффективность нелфинавира и лопинавира/ритонавира в стартовых схемах антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 детей с ВИЧ-И, которые соответствовали следующим критериям включения:

1. Возраст от 24 до 36 месяцев.
2. Диагноз ВИЧ-И подтвержден двукратным положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на идентификацию провирусной ДНК в лимфоцитах периферической крови.
3. Стадия вторичных заболеваний 4Б по Российской классификации ВИЧ-И.
4. Пациенты ранее не получали АРВТ.
5. Информированное согласие родителей.

Критерии исключения из исследования:

1. Патология печени.
2. Наличие аллели HLA В*5701 гиперчувствительности к абакавиру.

Исследование проводилось на базе Ростовского Центра по профилактике и борьбе со СПИД в 2012-2017 гг. Дизайн – рандомизированное контролируемое исследование.

Клинико-лабораторное обследование проводилось до начала лечения, затем один раз в три месяца. Методом ПЦР определяли аллель HLA В*5701, ответственную за гиперчувствительность к абакавиру (тест-системы «Амплиценс», Россия).

Больным назначали АРВТ, включавшую два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ в сочетании с препаратом, подавляющим активность вирусной протеазы. В качестве нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ использовали абакавир (зиаген) и ламивудин (эпивир). Пациенты были рандомизированы на группы больных, получавших НФВ (24 чел.) и ЛПВ/РТВ (26 чел.).

Количество различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови определяли с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием мышиных моноклональных антител («Сорбент», Россия) с регистрацией полученных результатов на проточном цитометре «Coulter» (Франция). Содержание Т-лимфоцитов оценивали по экспрессии CD3-рецептора, Т-хелперов – CD4, цитотоксических Т-лимфоцитов – CD8, В-лимфоцитов – CD20, натуральных киллеров – CD16. Для определения содержания иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG использовали метод радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini et al. (1965). Уровень циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови оценивали с помощью метода преципитации полиэтиленгликолем. Генерацию активных форм кислорода нейтрофилами оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). Его коэффициент стимуляции вычисляли как отношение стимулированного к спонтанному НСТ-тесту.

Исследование иммунного статуса 20 детей, относившихся к первой группе здоровья, позволили выработать нормативные показатели.

Количественное содержание ВИЧ в крови (вирусную нагрузку крови – ВНК) определяли методом ПЦР («РеалБест», Россия). Лабораторную диагностику цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции простого герпеса (ИПГ), Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) осуществляли методом иммуноферментный анализ («Эколаб», Россия).

На первом этапе исследования проведен анализ клинико-лабораторных показателей до начала АРВТ и через 12 месяцев. Второй этап включал проспективную оценку эффективности и побочных эффектов различных схем АРВТ на протяжении 5 лет на основании предложенных критериев [2].

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу «R» (ver. 3.2.0). Достоверность различий абсолютных показателей оценивали с использованием критерия Стьюдента, относительных показателей – точного теста Фишера при уровне $P < 0,05$. С целью определения независимых предикторов, влияющих на длительность сохранения эффективности стартовой схемы АРВТ, использовали метод выживаемо-

сти (анализа времени до наступления события) и математическую модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

Результаты

Частота клинических проявлений ВИЧ-И у обследованных больных представлена в табл. 1. У больных выявляли симптомы, ассоциированные с прямым действием ВИЧ, в том числе системное увеличение лимфоузлов, печени, селезенки, снижение массы тела более 10 %, миокардиопатию, нефропатию, анемию, тромбоцитопению и немотивированную лихорадку продолжительностью более одного месяца. Отражением формирования имму-

носупрессии служили оппортунистические инфекции — бактериальные инфекции, активные формы туберкулеза, ИПП, ЦМВИ, ЭБВИ, кандидоза. Частота клинических симптомов в группах детей, получавших НФВ и ЛПВ/РТВ, до начала АРВТ была сопоставимой.

При повторном обследовании через 12 месяцев после начала АРВТ установлено, что на фоне применения обеих схем отмечалось уменьшение частоты спленомегалии, дефицита массы тела более 10 %, анемии, бактериальных инфекций, активных форм ЦМВИ, ЭБВИ и кандидоза. Следует отметить, что при использовании ЛПВ/РТВ происходило также снижение частоты гепатомегалии, миокардиопатии и активной формы ИПП.

Таблица / Table 1

**Динамика клинических показателей при ВИЧ-инфекции у детей с учетом схемы
антиретровирусной терапии, n (%)**
*Dynamics of clinical indicators for HIV infection in children, taking into account the antiretroviral
therapy regimen, n (%)*

Показатели <i>Indicators</i>	Дети, получавшие НФВ <i>Children who received NFV</i>		Дети, получавшие ЛПВ/РТВ <i>Children who received LPV/RTV</i>	
	До АРВТ <i>Before ARVT</i>	Через 12 месяцев <i>After 12 months</i>	До АРВТ <i>Before ARVT</i>	Через 12 месяцев <i>After 12 months</i>
Увеличение лимфоузлов <i>Enlargement of lymph nodes</i>	24 (100)	24 (100)	26 (100)	26 (100)
Увеличение печени <i>Liver enlargement</i>	24 (100)	22 (92)	26 (100)*	15 (58)
Увеличение селезенки <i>Spleen enlargement</i>	9 (38)*	2 (8)	12 (42)*	1 (4)
Снижение массы тела более 10% <i>Decreased body weight more than 10%</i>	19 (79)*	11 (46)	21 (81)*	13 (50)
Миокардиопатия <i>Myocardopathy</i>	7 (29)	2 (8)	9 (35)*	1 (4)
Нефропатия <i>Nephropathy</i>	2 (8)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Анемия <i>Anemia</i>	18 (75)*	7 (29)	21 (81)*	2 (8)
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Длительная лихорадка <i>Prolonged fever</i>	4 (17)	0 (0)	4 (15)	0 (0)
Бактериальные инфекции <i>Bacterial infections</i>	21 (88)*	15 (63)	26 (100)*	18 (69)
Активная форма туберкулеза <i>Active form of tuberculosis</i>	2 (8)	0 (0)	3 (12)	0 (0)
Активная форма ИПП <i>Active form of HSI</i>	6 (29)	4 (18)	8 (33)*	1 (4)
Активная форма ЦМВИ <i>Active form of CMVI</i>	9 (38)*	2 (8)	9 (35)*	2 (8)
Активная форма ЭБВИ <i>Active form of EBVI</i>	10 (42)*	2 (8)	10 (39)*	2 (8)
Кандидоз <i>Candidiasis</i>	12 (50)*	2 (8)	12 (46)*	2 (8)

* – достоверность различий показателей до начала терапии и через 12 месяцев ($P < 0,05$).

* – reliability of differences in indices before therapy and after 12 months ($P < 0.05$).

При первичном исследовании иммунного статуса до начала АРВТ у детей обеих групп выявлено существенное уменьшение количества основных клеток-мишеней ВИЧ – Т-хелперов (CD4) (табл. 2). Обнаружены также другие изменения в Т-клеточном звене – уменьшение количества Т-клеток (CD3), увеличение цитотоксических CD8-лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Гипериммуноглобулинемия за счет IgA, IgM, IgG, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов отражали поликлональную активацию В-лимфоцитов. Снижалась спонтанная (НСТ сп.) и стимулированная (К ст. НСТ) генерация активных форм кислорода нейтрофилами. Достоверные различия иммунологических показателей до начала АРВТ между группами отсутствовали

Через 12 месяцев после начала АРВТ у больных, независимо от схемы АРВТ, зарегистрировано повышение Т-хелперов (CD4). Однако их число оставалось сниженным относительно возрастной нормы. Отмечалось также повышение Т-лимфоцитов (CD3), уменьшение цитотоксических CD8-клеток, возрастание иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Уменьшалась поликлональная активация В-лимфоцитов, что подтверждено снижением уровня IgM и IgG. Отмечалось увеличение адаптационных возможностей метаболизма нейтрофилов (К ст. НСТ). Следует отметить, что для всех перечисленных показателей сохранялись отклонения от возрастной нормы, зарегистрированные до начала терапии.

При назначении ЛПВ/РТВ имела место более значительная динамика показателей иммунного статуса.

Таблица / Table 2

**Иммунный статус больных ВИЧ-инфекцией, получавших различные схемы антиретровирусной терапии,
M ± m**

Immune status of patients with HIV infection receiving various antiretroviral regimens, M ± m

Показатели <i>Indicators</i>	Дети, получавшие НФВ <i>Children who received NFV</i>		Дети, получавшие ЛПВ/РТВ <i>Children who received LPV/RTV</i>		Норма <i>Norm</i>
	До АРВТ <i>Before ARVT</i>	Через 12 месяцев <i>After 12 months</i>	До АРВТ <i>Before ARVT</i>	Через 12 месяцев <i>After 12 months</i>	
CD3-лимфоциты отн., % <i>CD3-lymphocytes rel., %</i>	67,5 ± 2,5 ¹	72,7 ± 1,1 ^{1,2}	69,8 ± 1,9 ¹	74,1 ± 1,2 ^{1,2}	79,4 ± 1,4
CD4-лимфоциты отн., % <i>CD4-lymphocytes rel., %</i>	18,5 ± 3,3 ¹	27,4 ± 2,9 ^{1,2}	17,1 ± 2,7 ¹	29,4 ± 3,1 ^{1,2}	48,4 ± 3,6
CD8-лимфоциты отн., % <i>CD8-lymphocytes rel., %</i>	45,4 ± 2,1 ¹	38,4 ± 1,5 ^{1,2}	47,6 ± 1,9 ¹	37,7 ± 1,1 ^{1,2}	23,3 ± 2,9
Коэффициент CD4/CD8 <i>Coefficient CD4/CD8</i>	0,4 ± 0,1 ¹	0,7 ± 0,1 ^{1,2}	0,38 ± 0,05 ¹	0,77 ± 0,09 ^{1,2}	2,1 ± 0,2
CD20-лимфоциты отн., % <i>CD20-lymphocytes rel., %</i>	18,1 ± 1,4	17,3 ± 2,1	19,3 ± 1,9	18,3 ± 2	20,5 ± 1,7
Иммуноглобулины IgA, г/л <i>Immunoglobulins IgA, g/l</i>	1,52 ± 0,14 ¹	1,43 ± 0,15 ¹	1,67 ± 0,22 ¹	0,91 ± 0,17 ²	0,69 ± 0,05
Иммуноглобулины IgM, г/л <i>Immunoglobulins IgM, g/l</i>	1,85 ± 0,12 ¹	1,31 ± 0,17 ^{1,2}	1,77 ± 0,16 ¹	1,2 ± 0,12 ^{1,2}	0,78 ± 0,15
Иммуноглобулины IgG, г/л <i>Immunoglobulins IgG, g/l</i>	16,8 ± 1,3 ¹	11,7 ± 1 ^{1,2}	17,7 ± 1,1 ¹	12,2 ± 0,8 ^{1,2}	8,7 ± 1,1
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед. <i>Circulating immune complexes, conv. un.</i>	98,4 ± 6,7 ¹	93,7 ± 7,5 ¹	95,6 ± 3,4 ¹	82,5 ± 3,6 ^{1,2}	46,5 ± 5,8
CD16-лимфоциты отн., % <i>CD16-lymphocytes rel., %</i>	8,1 ± 1,3	7,4 ± 1,5	7,7 ± 1,7	6,8 ± 1	6,6 ± 0,9
НСТ сп., усл. ед. <i>NBT sp., conv. un.</i>	138,1 ± 3,7 ¹	129,7 ± 6,6 ¹	128,4 ± 5,9 ¹	121,6 ± 5,1 ¹	157,1 ± 4,6
К ст. НСТ <i>C st. NBT</i>	1,1 ± 0,07 ¹	1,45 ± 0,08 ^{1,2}	1,27 ± 0,07 ¹	1,56 ± 0,05 ^{1,2}	1,77 ± 0,11

1 – достоверность различий показателей больных ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми детьми (P < 0,05).

2 – достоверность различий показателей больных ВИЧ-инфекцией до начала терапии и через 12 месяцев (P < 0,05).

1 – reliability of differences in indices patients with HIV infection compared with healthy children (P < 0.05).

2 – reliability of differences in indices patients with HIV infection before therapy and after 12 months (P < 0.05).

У этих детей происходила нормализация содержания иммуноглобулина класса IgA, в то время как при приеме НФВ этот показатель практически не изменялся. На фоне использования ЛПВ/РТВ отмечалось снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов, не достигавшее уровня нормативного показателя. У детей, получавших НФВ, этот показатель не претерпевал достоверных изменений.

Показатель ВНК ВИЧ в группе больных, получавших НФВ и ЛПВ/РТВ, до начала лечения достоверно не различался (423835 ± 74817 коп/мл и 490693 ± 34654 коп/мл, соответственно; $P > 0,05$). Через год после начала АРВТ у 100 % больных, получавших ЛПВ/РТВ, ВНК ВИЧ была менее 50 коп/мл. На фоне приема НФВ число пациентов с ВНК ВИЧ менее 50 коп/мл было меньшим (70,8%, $P < 0,05$).

Катамнестическое наблюдение за больными осуществляли в течение 20-60 ($31,5 \pm 6,7$) месяцев. К моменту окончания исследования применявшаяся схема стартовой АРВТ сохраняла эффективность у 37 пациентов (74 %). У 11 детей (22 %) стартовая схема АРВТ утратила эффективность, что находило отражение в повышении уровня ВНК ВИЧ (11 чел.; 22 %) и снижении количества Т-хелперов (4 чел.; 8 %). У 9 детей (18 %) развились побочные эффекты АРВТ. При приеме НФВ липодистрофия возникла у двух пациентов, тошнота — у одного больного, рвота — у одного ребенка. У пациентов с липодистрофией проводили изменение схемы АРВТ. Побочными эффектами ЛПВ/РТВ являлись диспепсические симптомы — тошнота (у трех детей) и рвота (у двух человек).

Для определения предикторов, влияющих на длительность сохранения эффективности стартовой схемы АРВТ, использована математическая модель пропорциональных интенсивностей Кокса в рамках анализа выживаемости (срока до наступления события). Критерием завершенности наблюдения служила утрата эффективности, которая имела место у 11 детей. В этой группе определяли срок в месяцах от начала АРВТ до утраты эффективности. В группу незавершенных (цензурированных) наблюдений входили пациенты с сохранявшейся на момент окончания исследования эффективностью стартовой схемы АРВТ (37 чел.), а также два ребенка, у которых терапия была изменена из-за развития липодистрофии. В этой группе высчитывали интервал времени в месяцах от начала терапии до окончания исследования или до изменения схемы из-за побочного эффекта. Полученные данные включали в анализ выживаемости.

Далее в однофакторной математической модели пропорциональных интенсивностей Кокса тестировали клинико-лабораторные показатели на момент начала АРВТ. К клиническим показателям относились наличие у больного генерализованной лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии, дефицита массы тела более 10 %, миокардиопатии, нефропатии, анемии, тромбоцитопении, длительной немотивированной лихорадки, бактериальных инфекций, активных форм туберкулеза, ЦМВИ, ИПП, ЭБВИ, кандидоза, к лабораторным показателям — количество Т-хелперов менее 15 %, ВНК ВИЧ более 100000 коп/мл, а также схема АРВТ — с использованием НФВ или ЛПВ/РТВ. Статистически значимыми в однофакторной модели были два предиктора — наличие у больного

спленомегалии (отношение риска ОР 2,6; 95 % доверительный интервал 95 % ДИ 1,1-7; достоверность модели $P = 0,015$) и назначение ЛПВ/РТВ (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,01-0,4; $P < 0,001$). Тестирование этих показателей в многофакторной модели показало, что статистическую значимость продемонстрировал только один из них — назначение ЛПВ/РТВ (ОР 0,08; 95 % ДИ 0,01-0,45; $P = 0,027$), который может быть признан независимым предиктором, влияющим на продолжительность сохранения эффективности стартовой схемы АРВТ. Причем, поскольку значение показателя ОР было менее единицы, применение этого препарата приводило к увеличению длительности сохранения эффективности АРВТ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности обеих применявшихся схем стартовой АРВТ. Их назначение приводило к подавлению репликации ВИЧ и повышению содержания Т-хелперов (CD4), которые служат основными клетками-мишенями для ВИЧ [1, 2]. Имели место другие положительные сдвиги показателей, характеризующих врожденную резистентность, адаптивный иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам. Происходило улучшение клинических показателей — снижение частоты ВИЧ-ассоциированных симптомов (генерализованной лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии, дефицита массы тела более 10 %, анемии), бактериальных инфекций, активных форм ЦМВИ, ЭБВИ и кандидоза.

Включение ЛПВ/РТВ в схему стартовой АРВТ способствовало более существенной динамике клинических и лабораторных показателей. У всех пациентов этой группы, в отличие от приема НФВ, уровень ВНК ВИЧ был менее 50 коп/мл. Отмечалось более выраженное уменьшение поликлональной стимуляции В-клеток, что подтверждалось нормализацией содержания IgA и уменьшением ЦИК. Наблюдалась более отчетливая динамика клинических показателей, в том числе снижение частоты гепатомегалии, миокардиопатии и активной формы ИПП. Как показало тестирование клинико-лабораторных показателей до начала лечения в математической модели пропорциональных интенсивностей Кокса, назначение ЛПВ/РТВ способствовало повышению эффективности терапии в долгосрочном плане.

Можно полагать, что более высокая эффективность ЛПВ/РТВ объясняется следующими факторами. ЛПВ эффективно подавляет активность вирусной протеазы, а для формирования лекарственной резистентности необходимы 6-7 мутаций в геноме ВИЧ [2]. Второй компонент — РТВ в бустирующей дозе — подавляет активность цитохрома Р450 в печени, который метаболизирует ЛПВ. В результате в крови создается высокий и стабильный уровень ЛПВ. Все это способствует устойчивому подавлению репликации ВИЧ, более отчетливой динамике клинических и иммунологических показателей. Необходимо отметить отсутствие серьезных побочных эффектов при длительном приеме ЛПВ/РТВ, которые представлены диспепсическими симптомами, в то время как при использовании НФВ у двух пациентов возникла липодистрофия, потребовавшая изменения схемы АРВТ.

Выводы

1. Применение стартовых схем АРВТ с использованием НФВ и ЛПВ/РТВ приводило к подавлению репликации ВИЧ, улучшению клинических и иммунологических показателей.
2. При использовании ЛПВ/РТВ имела место более отчетливое улучшение клинико-лабораторных показателей и увеличение длительности сохранения эффективности АРВТ.

3. С учетом высокой клинической, лабораторной эффективности и безопасности ЛПВ/РТВ этот препарат следует включать в схемы выбора стартовой АРВТ у детей.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА

1. B-Lajoie M.R., Drouin O., Bartlett G., Nguyen Q., Low A., Gavrilidis G. et al. Incidence and prevalence of opportunistic and other infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62, N 12. – P. 1586-1594. doi: 10.1093/cid/ciw139.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство / под ред. В.И. Покровского. – М.: Геотар-Медиа, 2013. – 608 с.
3. Siegfried N., Davies M.A., Penazzato M., Muhe L.M., Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naïve children aged 2 to 5 years old. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – N 10. – CD010309. doi: 10.1002/14651858.CD010309.pub2.
4. Schomaker M., Leroy V., Wolfs T., Technau K.G., Renner L., Judd A. et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. // *Int. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46., N 20. – P. 453-465. doi: 10.1093/ije/dyw097.

REFERENCES

1. B-Lajoie MR, Drouin O, Bartlett G, Nguyen Q, Low A, Gavrilidis G et al. Incidence and prevalence of opportunistic and other infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (12): 1586-1594. doi: 10.1093/cid/ciw139.
2. HIV infection and AIDS: national leadership / ed. V.I. Pokrovsky. – Moscow: Geotar-Media; 2013 (In Russ).
3. Siegfried N, Davies MA, Penazzato M, Muhe LM, Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naïve children aged 2 to 5 years old. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010309. doi: 10.1002/14651858.CD010309.pub2.
4. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, Technau KG, Renner L, Judd A et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int. J. Epidemiol.* 2017; 46 (20): 453-465. doi: 10.1093/ije/dyw097.

Информация об авторах

Денисенко Валентин Борисович, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций, адрес: Ростов-на-Дону, Нахичеванский 29, тел. 8-863-232-73-58; e-mail: detinfrostov@gmail.com.

Симованьян Эмма Никитична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, адрес: Ростов-на-Дону, Нахичеванский 29, тел. 232-73-58; e-mail: detinfrostov@gmail.com.

Information about the authors

Valentin B. Denisenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Childrens Infections, Address: Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Phone: 8 (863) 232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com.

Emma N. Simovanyan, MD, Professor, Head of the Department of Childrens Infections, Rostov-on-Don State Medical University, Address: 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Phone: 232-73-58, e-mail: detinfrostov@gmail.com.

Получено / Received: 07.08.2018

Принято к печати / Accepted: 21.09.2018

© Е.Ю. Ефимова, 2018

УДК 611.714

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-28-32

Морфометрические закономерности показателей глубины зубных дуг при мезокранном типе черепа

Е.Ю. Ефимова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель: выявить морфометрические закономерности показателей глубины зубных дуг верхней и нижней челюсти при мезокранном типе черепа. **Материал и методы:** исследованы морфометрические показатели глубины зубных дуг верхней и нижней челюстей. Работа выполнена на 144 препаратах черепов мезокранного типа людей обоего пола зрелого возраста с физиологической окклюзией зубов. Глубину зубной дуги измеряли от точки, расположенной на центре режущего края медиального резца до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок зубов на уровне клыков, первых премоляров, вторых премоляров, первых моляров, вторых моляров. **Результаты:** диапазон доверительных границ глубины зубных дуг верхней челюсти у мужчин на уровне клыков и премоляров превосходил аналогичные показатели у женщин. Диапазон доверительных границ глубины зубных дуг нижней челюсти у мужчин и у женщин на всех уровнях измерения был сходным. **Выводы:** выявлены показатели доверительных границ глубины вестибулярной и небной зубных дуг верхней и нижней челюстей. Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, дополняют и расширяют сведения об изученных параметрах, как в теоретическом, так и в клиническом аспектах.

Ключевые слова: глубина зубных дуг, краниофациальный комплекс, краниотип, морфометрия.

Для цитирования: Ефимова Е.Ю. Морфометрические закономерности показателей глубины зубных дуг при мезокранном типе черепа. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):28-32. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-28-32

Контакты: Евгения Юрьевна Ефимова, evgenia_ey@mail.ru.

Morphometric regularities of the depth indices of dental arches in the mesocrane skull type

E.Y. Efimova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Objective: to reveal the morphometric regularities of the depth indices of the dental arches of the upper and lower jaws of the mesocrane skull type. **Material and methods:** the morphometric parameters of the depth of the dental arches of the upper and lower jaws were investigated. The work was performed on 144 preparations of mesocrane skull type of people of both sexes of mature age with physiological occlusion of teeth. The depth of the dental arch was measured from the point located at the center of the cutting edge of the medial incisor to the point of intersection with the line connecting the distal surfaces of the tooth crowns at the level of the canines, first premolars, second premolars, first molars, and second molars. **Results:** the range of confidence limits of the depth of the dental arches of the upper jaw in men at the level of canines and premolars surpassed those of women. The range of confidence limits of the depth of the dental arches of the lower jaw in men and women at all levels of measurement was similar. **Conclusions:** the indices of the confidence limits of the depth of the vestibular and palatal dental arches of the upper and lower jaws are revealed. The new data obtained as a result of the research, supplement and expand the information on the studied parameters, both in theoretical and clinical aspects.

Key words: depth of dental arches, craniofacial complex, craniotype, morphometry.

For citation: Efimova E.Y. Morphometric regularities of the depth indices of dental arches in the mesocrane skull type. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):28-32. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-28-32

Corresponding author: Evgeniya Yu. Efimova, evgenia_ey@mail.ru.

Введение

Индивидуальные особенности строения челюстей проявляются изменением их формы, размеров, а также параметров отдельных частей, входящих в их состав [1-4]. При этом знание изменчивости возрастных и половых закономерностей зубных дуг в структуре краниофациального комплекса помогают отличить возможные варианты строения, встречающиеся в норме, от патологии, а также повысить эффективность диагностики, которая предшествует оперативному вмешательству, в том числе и на челюстях. Одним из таких параметров является глубина зубных дуг [5,6]. В связи с этим изучение вопросов, касающихся морфологии и морфометрии зубных дуг, представляются актуальными, определяя морфофункциональную основу для усовершенствования и разработки новых методов диагностики и оперативных вмешательств [7-10].

Цель исследования — выявить морфометрические закономерности показателей глубины зубных дуг верхней и нижней челюсти при мезокранном типе черепа.

Материал и методы

Материалом исследования были 144 паспортизированных препарата черепов людей обоего пола зрелого возраста с физиологической окклюзией зубов, взятые из архива областного бюро судебно-медицинской экспертизы Волгограда и архива кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». Препараты отбирались в соответствии с рекомендациями, выработанными на научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии АМН СССР в Москве (1965) и одобренной на аналогичной конференции в Одессе (1975).

Глубину зубных дуг измеряли от точки, расположенной на центре режущего края медиального резца до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок зубов на уровне клыков, первых премоляров, вторых премоляров, первых моляров и вторых моляров.

В соответствии с общепринятыми в краниологии способами, все измерения проводили толстотным циркулем с миллиметровой шкалой и техническим штангенциркулем с ценой деления 0,01 мм. Статистическая обработка полученных данных проводилась непосредственно из общей матрицы данных «EXCEL 10.0» с вычислением коэффициента достоверности (p) и коэффициента вариации (C_v). Различия средних арифметически считали достоверными при $p < 0,05$. Варьирование показателей считали слабым, если C_v не превосходил 10 %, средним, когда C_v составлял 11-25 % и значительным при $C_v > 25$ %. При $C_v > 50$ % распределение считали асимметричным [11].

Результаты

В результате исследования выявлено, что показатели минимальной и максимальной доверительных границ глубины зубной дуги верхней челюсти у мужчин увеличивались от уровня клыков (9,5 мм и 15,8 мм соответственно) до уровня вторых моляров (44,2 мм и 52,7 мм

соответственно. Прирост показателей относительно уровня клыков составил у первых премоляров — 5,7 мм и 7,9 мм, у вторых премоляров — 7,2 мм и 10,4 мм. На уровне первых моляров прирост показателей был практически одинаковым и составил 30,7 мм и 31,0 мм, на уровне вторых моляров — 34,7 мм и 36,9 мм. Диапазон доверительных границ на уровне клыков и первых моляров был практически одинаковым и составил 6,3 мм и 6,6 мм. На уровне первых премоляров и вторых моляров исследуемые показатели были так же одинаковыми и составили по 8,5 мм. На уровне вторых премоляров диапазон доверительных границ составил 9,5 мм.

У женщин показатели минимальной и максимальной доверительных границ глубины зубной дуги верхней челюсти так же увеличивались от уровня клыков (8,9 мм и 15,5 мм соответственно) до уровня вторых моляров (43,9 мм и 51,5 мм соответственно). Прирост показателей относительно уровня клыков составил: у первых премоляров 6,3 мм и 8,2 мм, у вторых премоляров 8,4 мм и 11,1 мм. На уровне первых моляров прирост показателей был одинаковым и составил 31,3 мм, на уровне вторых моляров — 35,0 мм и 36,0 мм. Диапазон доверительных границ на уровне клыков и первых моляров был одинаковым и составил 6,6 мм. На уровне первых премоляров и первых моляров исследуемые показатели были так же практически одинаковыми и составили 8,5 мм и 9,3 мм. На уровне вторых моляров диапазон доверительных границ составил 7,6 мм.

Среднестатистические показатели глубины зубной дуги верхней челюсти у мужчин на уровне клыков ($p < 0,05$) и вторых моляров ($p < 0,05$) были достоверно больше аналогичных показателей у женщин. На остальных уровнях измерения исследуемые показатели были одинаковыми ($p > 0,05$). При этом изменчивость показателей на уровне клыков и вторых моляров у мужчин была слабой, а на остальных уровнях измерения у всех показателей изменчивость была средней (табл. 1).

Показатели минимальной и максимальной доверительных границ глубины зубной дуги нижней челюсти у мужчин увеличивались от уровня клыков (8,7 мм и 20,7 мм) до уровня вторых моляров (42,3 мм и 54,8 мм). Прирост показателей относительно уровня клыков на каждом уровне измерения был практически одинаковым и составил у первых премоляров по 2,0 мм, у вторых премоляров по 6,5 мм, у первых моляров 27,5 мм и 28,8 мм, у вторых моляров — 33,6 мм и 34,1 мм. Диапазон доверительных границ на уровне клыков, первых и вторых премоляров и вторых моляров был практически одинаковым и составил 12,0 мм и 12,0 мм, 11,9 мм и 12,5 мм. На уровне первых моляров диапазон доверительных границ составил 13,3 мм (табл. 2).

У женщин показатели минимальной и максимальной доверительных границ глубины зубной дуги нижней челюсти так же увеличивались от уровня клыков (7,8 мм и 19,4 мм) до уровня вторых моляров (38,7 мм и 50,6 мм). Прирост показателей относительно уровня клыков, как и у мужчин, на каждом уровне измерения был практически одинаковым и составил у первых премоляров 3,5 мм и 3,3 мм, у вторых премоляров 6,5 мм и 6,8 мм, у первых моляров 26,0 мм и 26,3 мм, у вторых моляров — 30,9 мм и 31,2 мм. Диапазон доверительных границ на

Таблица/ Table 1

Вариационно-статистические показатели глубины зубных дуг верхней челюсти: $M \pm m$ (мм), C_v (%)
Variational-statistical indices of the depth of dental arches of the upper jaw

Уровень измерения Level of measurement	Пол Sex	Вариационно-статистические показатели Variational-statistical indicators				
		M	$M \pm m$	δ	C_v	p
Клыки Canines	Мужчины Male	9,5-15,8	14,29±0,13	1,42	9,94	< 0,05
	Женщины Female	8,9-15,5	13,54±0,31	1,74	12,85	
Первые премоляры First premolars	Мужчины Male	15,2-23,7	20,67±0,22	2,38	11,46	< 0,05
	Женщины Female	15,2-23,7	19,68±0,43	2,65	13,47	
Вторые премоляры Second premolars	Мужчины Male	16,7-26,6	24,03±0,27	2,86	11,90	> 0,05
	Женщины Female	17,3-26,6	23,34±0,55	3,06	13,11	
Первые моляры First molars	Мужчины Male	40,2-46,8	43,89±0,16	4,71	10,73	> 0,05
	Женщины Female	40,2-46,8	43,57±0,35	4,97	11,41	
Вторые моляры Second molars	Мужчины Male	44,2-52,7	50,51±0,23	4,41	8,73	< 0,05
	Женщины Female	43,9-51,5	49,17±0,43	5,37	10,92	

Таблица / Table 2

Вариационно-статистические показатели глубины зубных дуг нижней челюсти: $M \pm m$ (мм), C_v (%)
Variational-statistical indices of the depth of dental arches of the lower jaw

Уровень измерения Level of measurement	Пол Sex	Вариационно-статистические показатели Variational-statistical indicators				
		M	$M \pm m$	δ	C_v	p
Клыки Canines	Мужчины Male	8,7-20,7	14,16±0,34	3,61	25,49	> 0,05
	Женщины Female	7,8-19,4	15,45±0,64	3,57	23,11	
Первые премоляры First premolars	Мужчины Male	10,7-22,7	17,36±0,34	3,62	20,85	> 0,05
	Женщины Female	11,3-22,7	16,55±0,69	3,84	23,21	
Вторые премоляры Second premolars	Мужчины Male	15,3-27,2	21,41±0,34	3,55	16,58	> 0,05
	Женщины Female	14,3-26,4	20,43±0,68	3,79	18,55	
Первые моляры First molars	Мужчины Male	36,2-49,5	38,36±0,29	3,11	8,11	> 0,05
	Женщины Female	33,8-45,7	38,69±0,69	3,84	9,93	
Вторые моляры Second molars	Мужчины Male	42,3-54,8	45,53±0,36	3,85	8,34	> 0,05
	Женщины Female	38,7-50,6	44,68±0,75	4,17	9,33	

всех уровнях измерения был одинаковым и составил на уровне клыков и первых премоляров 11,6 мм и 11,4 мм соответственно, на уровне вторых премоляров и моляров по 11,9 мм.

Среднестатистические показатели глубины зубных дуг нижней челюсти у мужчин на всех уровнях измерения были достоверно больше аналогичных показателей у женщин ($p > 0,05$). При этом изменчивость исследованных показателей на уровне клыков и премоляров была средней, а на уровнях моляров слабой (табл. 2).

Обсуждение

Анализ данных литературы свидетельствует о малом количестве публикаций посвященных изучению показателей доверительных границ глубины зубных дуг. При этом авторами приводятся, как правило, среднестатистические данные, которые зачастую противоречивы [1,2,5,7].

В работе представлены морфометрические характеристики показателей доверительных границ и среднестатистических показателей глубины зубных дуг верхней и нижней челюсти у людей обоего пола зрелого возраста.

Результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что диапазон доверительных границ глубины зубных дуг верхней челюсти на каждом уровне измерения у мужчин и у женщин был практически одинаковым и колебался от 6,3 мм на уровне клыков до 9,5 мм на уровне вторых премоляров. При этом достоверная разница среднестатистических показателей наблюдалась только на уровне клыков, первых премоляров и вторых моляров.

Диапазон доверительных границ на нижней челюсти у мужчин и у женщин был так же практически одинаковым, но больше схожих показателей на верхней челюсти и колебался у мужчин от 11,9 мм у вторых премоляров до 13,3 мм у первых моляров. У женщин колебания показателей были менее выражены — от 11,4 мм на уровне первых премоляров до 11,9 мм на уровне вторых премоляров и моляров. При этом достоверной разницы среднестатистических показателей не наблюдалось. Учитывая количество исследованных препаратов полученные данные можно считать закономерными. В то же время данные литературы свидетельствуют о достоверном превосходстве среднестатистических показателей у мужчин относительно аналогичных показателей у женщин [12]. Однако автор не указывает принадлежность к определенному краниотипу.

Заключение

Изучение закономерностей параметров зубных дуг в структуре краниофациального комплекса составляет основу для правильной постановки диагноза и выбору рациональной тактики лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями. Развитие стоматологии, как и всей медицины в целом, требует тщательной подготовки морфофункционального обоснования применяемых технологий, что позволяет во многих ситуациях избежать клинических ошибок.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хорошилкина Ф.Я., Персин Л.С., Окушко-Калашникова В.П. Ортодонтия. «Профилактика и лечение функциональных, морфологических и эстетических нарушений в зубочелюстной области». Книга IV. М., 2005. 460 с.
2. Costello B.J., Edwards S.P., Clemens M. Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies. // *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 66:1417-1425. 2008. October 66(40). P. 1985-1995. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.042
3. Hassan Naroozi, Tahereh Hosseinzadeh, Nik and Reza Saeeda. The Dental Arch Form Revisited // *The Angles Orthodontist*. – 2000. Vol. 71. № 5. P. 368-389. DOI: 10.1043/0003-3219(2001)071<0386:TDAFR>2.0.CO;2
4. Yasuko I., Keiji H., Hisanobu M., Akiniko N. Relationship of the mouth breathing and changes in the maxillofacial growth-analysis by dental cast and posterior-anterior cephalograms // *Orthodontic waves*. 2002. Vol. 60. № 3. P. 18-24. DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-29-33
5. Дмитриенко Д.С., Иванова О.П., Севастьянов А.В., Вологина М.В., Ярадайкина М. Н. Основные параметры мезогнатических зубочелюстных дуг при нормодонтизме постоянных зубов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011. № 12. С. 95-96.
6. Дмитриенко Д.С., Фищев С.Б., Климов А.Г., Севастьянов А.В. Обоснование выбора методов определения размеров зубных дуг по морфометрическим параметрам лица. // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2007. № 4. С. 11-15.

REFERENCES

1. Khoroshilkina FYa, Persin LS, Okushko-Kalashnikova VP. Orthodontics. Prevention and treatment of functional, morphological and aesthetic disorders in the dentoalveolar region. Book IV. Moscow;2005. (in Russ.)
2. Costello BJ, Edwards SP, Clemens M. Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2008;66(40):1985-1995. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.042
3. Hassan Naroozi, Tahereh Hosseinzadeh, Nik and Reza Saeeda. The Dental Arch Form Revisited // *The Angles Orthodontist*. 2000;71(5):368-389. DOI: 10.1043/0003-3219(2001)071<0386:TDAFR>2.0.CO;2
4. Yasuko I., Keiji H., Hisanobu M., Akiniko N. Relationship of the mouth breathing and changes in the maxillofacial growth-analysis by dental cast and posterior-anterior cephalograms // *Orthodontic waves*. 2002;60(3):18-24. DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-29-33
5. Dmitrienko DS, Ivanova OP, Sevastyanov AV, Vologina MV, Yaraidaikina MN. The main parameters of the mesognathic dentoalveolar arches with normodontism of permanent teeth // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy*. 2011;12:95-96. (in Russ.)
6. Dmitrienko DS, Fishchev B., Klimov AG, Sevastyanov AV. The substantiation of a choice of methods of definition of the sizes of dental arches on morphometric parameters of the face // *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2007;4:11-15. (in Russ.)

7. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Морфометрические показатели зубных дуг при гипербрахигнатии // *Медицинский алфавит. Стоматология*. 2017. Т. 2. №11 (308). С. 45-47.
8. Дмитриенко С.В., Воробьев А.А., Ефимова Е.Ю., Дмитриенко Д.С., Ефимов Ю.В. *Зубочелюстные сегменты в структуре краниофациального комплекса*. Москва. Медицинская книга, 2010. 136 с.
9. Краюшкин А.И., Дмитриенко С.В., Воробьев А.А., Александрова Л.И., Ефимова Е.Ю., Дмитриенко Д.С. *Нормальная анатомия головы и шеи*. Москва. Медицинская книга, 2012г., 532с.
10. Смирнов В.Г., Янушевич О.О., Митронин В.А. *Клиническая анатомия челюстей*. М.: 2014. 231с.
11. Зайцев, В.М. *Прикладная медицинская статистика*. / В.М.Зайцев, И.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2003. – 432 с.
12. Музурова Л.В. Сравнительная характеристика линейных параметров боковых телерентгенограмм головы у лиц с нейтральным, дистальным и мезиальным прикусами // *Саратовский медицинский журнал*. 2006. № 2. С. 42-48.
7. Domenyuk DA, Davydov BN, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. Morphometric parameters of dental arches when hyperbrachygnathic // *Medicinskij alfavit Stomatologiya*. 2017;2;11(308):45-47. (in Russ.)
8. Dmitrienko SV, Vorobeev AA, Efimova EY, Dmitrienko DS, Efimov YV. *Dentoalveolar segments in the structure of craniofacial complex*. Moscow: Meditsinskay kniga; 2010. (in Russ.)
9. Krauyshkin AI, Dmitrienko S, Vorobeev A.A, Alexandrova LI, Efimova EY, Dmitrienko DS. *Normal anatomy of the head and neck*. Moscow: Medicinskay kniga; 2012. (in Russ.)
10. Smirnov VG, Yanushevich OO, Mitronin VA. *Clinical anatomy of the jaws*. Moscow. 2014. (in Russ.).
11. Zaitsev VM, Liflayndskii G., Marinkin VI. *Applied medical statistics*. St. Petersburg: Foliant; 2003. (in Russ)
12. Muzurova LV. Comparative characteristics of linear parameters of lateral telerradiography of the head in persons with neutral, distal and mesial occlusion. *Saratov Journal of Medicine*. 2006;2:42-48. (in Russ.)

Информация об авторе

Ефимова Евгения Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1; тел.:(8442) 37-59-14; evgenia_ey@mail.ru.

Information about the author

Evgeniya Yu. Efimova, Candidate of Medical Science, Assistant Professor with the Department of human anatomy of Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; tel. +7(8442) 37-59-14, evgenia_ey@mail.ru.

Получено / Received: 1.03.2018

Принято к печати / Accepted: 24.09.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 614.8:615.835.3

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-33-41

Гипоксическая тренировка как способ протекции головного мозга человека от повреждающего действия дефицита кислорода

А.Ю. Ерошенко¹, Н.В. Кочубейник¹, Д.В. Шатов¹, С.М. Грошили¹, В.Н. Скляр¹,
В.А. Степанов¹, С.Н. Линченко²

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

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: оценка возможностей нормобарической гипоксической тренировки (НГТ) в протекции головного мозга человека от повреждающего воздействия дефицита кислорода. **Материалы и методы:** обследовано 18 мужчин в возрасте 19-23 года, которым проведена НГТ — 15 процедур ежедневного 2-часового пребывания в гипоксической газовой среде (ГГС) с содержанием кислорода $15,0 \pm 0,5$ % (ГГС-15). Перед началом НГТ (I этап), а также через 1-2 дня после ее окончания (II этап) проводились гипоксические пробы (нахождение в ГГС-15), перед началом и во время которых у испытуемых регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и оценивали умственную работоспособность (тест «Маршрут»). **Результаты:** при проведении первой гипоксической пробы у испытуемых отмечено снижение индекса альфа-ритма (в среднем, на 10-15 %, $p=0,013$) и его амплитуды (на 10-12 %, $p=0,044$), по сравнению с обычными условиями внешней среды. Параллельно возрастала доля низкоамплитудных медленных волн ($p=0,019$). Интегральный показатель теста «Маршрут» во время пребывания испытуемых в ГГС-15 снижался, в среднем, на 18 %, по сравнению с обычными условиями ($p<0,001$). Полученные данные свидетельствовали о негативном влиянии пребывания в ГГС-15 на функционирование высших отделов головного мозга. После проведения НГТ у всех испытуемых было выявлено значительное снижение негативных реакций спонтанной ЭЭГ на гипоксию: при повторной пробе индекс альфа-ритма и его амплитуда достоверно не изменялись (по сравнению с дыханием воздухом), признаки избыточной медленноволновой активности отсутствовали. Снижение интегрального показателя умственной работоспособности при пребывании в ГГС-15 составило, в среднем, лишь 6 %. **Заключение:** НГТ в разработанном режиме является эффективным средством протекции головного мозга от повреждающего действия дефицита кислорода и может быть использована в системе физиологической подготовки специалистов к выполнению задач деятельности в условиях пониженного парциального давления кислорода в окружающей среде.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксическая тренировка, протекция головного мозга.

Для цитирования: Ерошенко А.Ю., Кочубейник Н.В., Шатов Д.В., Грошили С.М., Скляр В.Н., Степанов В.А., Линченко С.Н. Гипоксическая тренировка как способ протекции головного мозга человека от повреждающего действия дефицита кислорода. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):33-41. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-33-41

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

Hypoxic training as a way of the human brain protection from the damaging effects of oxygen deficiency

A.Yu. Eroshenko¹, N.V. Kochubejnik¹, D.V. Shatov¹, S.M. Groshilin¹, V.N. Sklyarov¹,
V.A. Stepanov¹, S.N. Linchenko²

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

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: to evaluate the possibilities of normobaric hypoxic training (NHT) in the human brain protection from the damaging effects of oxygen deficiency. **Materials and methods:** the study involved 18 men, aged 19-23 years, who underwent NHT: 15 treatments daily 2-hour stay in a hypoxic gas medium (HGM) having an oxygen content 15.0 ± 0.5 % (HGM-15). Before starting the NHT (I phase), and after 1-2 days after its closure (II stage) were carried hypoxic samples (staying in HGM-15) before and during which the subjects were recorded the electroencephalogram (EEG) and mental performance were evaluated (the «Route» test). **Results:** when the first hypoxic test was carried out, the subjects had a decrease in the alpha-rhythm index (on average by 10-15 %, $p = 0.013$) and its amplitude (by 10-12 %, $p = 0.044$) compared to the usual environmental conditions. At the same time, the share of low-amplitude slow waves increased ($p = 0.019$). The integral indicator of the «Route» test during

staying of the subjects in the HGM-15 decreased on average by 18% compared to the usual conditions ($p < 0.001$). The obtained data testified about negative influence of staying in HGM-15 on the functioning of the higher parts of the brain. After carrying out NHT, all subjects showed a significant reduction in the negative reactions of spontaneous EEG to hypoxia: when the sample was repeated, the alpha-rhythm index and its amplitude did not change significantly (in comparison with air breathing), signs of excessive slow wave activity were absent. Reduction of the integral indicator of mental performance when staying in HGM-15 amounted to an average of only 6%. **Conclusions:** NHT in the developed regime is an effective means of the brain protection from the damaging effect of oxygen deficiency and can be used in the system of physiological training of specialists to perform tasks of activity in conditions of reduced partial pressure of oxygen.

Keywords: hypoxia, hypoxic training, protection of the brain.

For citation: Eroshenko A.Yu., Kochubejnik N.V., Shatov D.V., Groshilin S.M., Sklyarov V.N., Stepanov V.A., Linchenko S.N. Hypoxic training as a way of the human brain protection from the damaging effects of oxygen deficiency. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):33-41. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-33-41

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

Введение

Проблема гипоксических состояний человека, связанных с дефицитом кислорода во внешней среде или нарушениями его транспорта и утилизации в организме, является одной из ключевых в профилактической, профессиональной, клинической медицине [1,2]. Хорошо известна роль острого и хронического кислородного голодания тканей в генезе снижения физической и интеллектуальной работоспособности человека, развитии и течении многих заболеваний [2,3]. Доказано, что в связи с особенностями метаболизма и функционирования, наиболее чувствительной к гипоксии является нервная ткань и, прежде всего, нейроны коры головного мозга (КГМ), повреждение которых является крайне опасным следствием даже кратковременных эпизодов кислородного голодания [1,3].

В этой связи актуальной представляется разработка инновационных средств и методов, позволяющих повысить устойчивость нейронов КГМ к гипоксии любого генеза. В частности, применение подобных средств в клинической медицине даст возможность «отодвинуть» порог формирования необратимых нарушений в нервных клетках, как при острых эпизодах кислородного голодания, так и при хронической гипоксии [4,5]. Целесообразность назначения средств, повышающих резистентность высших отделов ЦНС к дефициту кислорода, в профессиональной, спортивной, экстремальной медицине обусловлена тем фактом, что деятельность современного человека зачастую протекает в условиях недостаточного кислородного обеспечения (горная и высотная «гипоксическая» гипоксия; вторичная гипоксия нагрузки; «гипоксия замкнутых помещений» и т.д.). Дополнительный интерес к подобным средствам обусловлен также современной концепцией повышения пожаробезопасности герметизируемых обитаемых объектов (подводные, космические объекты) путем создания в них газовой среды с пониженным содержанием кислорода [6]. Во всех перечисленных случаях наиболее эффективным и обоснованным в качестве средства протекции КГМ от повреждающего действия кислородного дефицита представляется использование гипоксических тренировок (ГТ), которые заключаются в циклических или непре-

рывных воздействиях на организм гипоксического стимула, позволяя сформировать в организме функциональную систему адаптации к дефициту кислорода [5].

Эффективность различных видов ГТ (горноклиматическая, барокамерная, нормобарическая тренировки) для повышения общей резистентности организма здорового и больного человека показана в многочисленных клинико-физиологических исследованиях [5, 7, 8]. В настоящее время явный приоритет отдается нормобарическому варианту ГТ (НГТ) в связи с наибольшей простотой реализации, безопасностью и доступностью применения. Это обусловлено разработкой специальных устройств гипоксикаторов, позволяющих создавать гипоксическую газовую среду (ГГС) заданного состава и подавать ее для дыхания пациенту. Тем не менее, практика показала, что этот способ создания гипоксических условий имеет ряд недостатков, связанных с неудобствами масочного дыхания, необходимостью пребывания пациента в вынужденной позе, трудностями выполнения параллельных процедур и исследований, опасностью недостаточной подачи ГГС при создании выраженной степени гипоксии или при компенсаторной гипервентиляции [5,9]. Перечисленные и другие причины существенно ограничивают применение данного варианта НГТ, тормозят его развитие, поскольку не дают возможности использования режимов тренировки (терапии) с длительной (от нескольких часов до нескольких суток) экспозицией гипоксического стимула, что значительно повышает эффективность метода [9].

Недавняя разработка нового оборудования — гипоксических комплексов [10], создающих нормобарические ГГС в помещении (палате) и позволяющих избежать всех перечисленных недостатков, — существенно расширяет возможности применения НГТ в профилактике, лечении, реабилитации. Комплексы позволяют в широких пределах варьировать степень снижения кислорода в ГГС, длительность экспозиции при отсутствии неудобств для пациентов. Широкие возможности данного метода подтверждены, в частности, в предыдущих исследованиях, в которых определялось его влияние на субъективный и психоэмоциональный статус специалистов с особыми условиями труда, их функциональные возможности, профессиональную работоспособность [11, 12].

Цель исследования — оценка возможностей НГТ в протекции головного мозга человека от повреждающего воздействия дефицита кислорода.

Материалы и методы

Тип исследования — проспективное, когортное. Исследования проведены с международными стандартами GCP на базах в соответствии РостГМУ (г. Ростов-на-Дону) и медицинского центра АО «АСМ» (Санкт-Петербург) в 2013-2017гг.

Обследованы 18 человек, соответствующие следующим критериям включения:

- мужской пол;
- возраст 19-23 года;
- годность по состоянию здоровья к выполнению работ в условиях воздействия вредных производственных факторов;
- отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, острых или хронических воздействий нейротоксикантами, нейроинфекций;
- достаточный уровень интеллектуальных качеств (позволяющий выполнить предложенные тестовые задания);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследованиях.

Кроме того, для повышения однородности выборки к исследованиям привлекались только «истинные правши» (см. ниже). Критерии исключения — невозможность по любым причинам выполнить программу исследований в полном объеме.

Цикл НГТ, проведенный у участников исследования, заключался в ежедневном 2-часовом их пребывании в нормобарических ГГС, формируемых в помещениях гипоксического комплекса; общая длительность курса 15 процедур. Содержание кислорода в ГГС поддерживали на уровне $15,0 \pm 0,5$ % (ГГС-15) на протяжении всего курса. Во время проведения процедур испытуемые находились в свободном положении, отдыхали, читали, готовились к занятиям или смотрели телевизор.

Перед началом НГТ (I этап), а также через 1-2 дня после ее окончания (II этап) у испытуемых проводились контрольные функциональные обследования, направленные на оценку функционирования КГМ. Обследования выполнялись в обычных условиях пребывания и при гипоксической пробе (нахождение в ГГС-15), включая определение спонтанной биоэлектрической активности головного мозга (БЭАГМ) и оценку умственной работоспособности.

Состояние спонтанной БЭАГМ определяли с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ), выполняемой на электроэнцефалографе «Нейровизор-БММ (NVX36)» (РФ). Регистрацию ЭЭГ осуществляли по международной схеме «10-20 %» с 19+2 электродами в соответствии с методическими указаниями [13]. Верхняя полоса пропускания — 35 Гц, постоянная времени — 0,3, эпоха анализа — 5 с. Спектральный анализ ЭЭГ проводился в общепринятых диапазонах частот: дельта 1-4 Гц, тета 4-8 Гц, альфа 8-12 Гц и бета 12-25 Гц. Определялись и анализировались амплитуда (А), индекс (И) и ведущая (доминирующая) частота (Ч) на каждом из выделенных диапазонов спек-

трограммы. При проведении ЭЭГ-обследования испытуемый находился в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. До начала исследования тестируемый привыкал к надетой шлем-маске, регистрацию ЭЭГ начинали после угасания ориентировочного рефлекса и формирования устойчивого альфа-ритма.

Умственную работоспособность испытуемых оценивали с использованием методики «Маршрут», применяемой для оценки профессионально важных качеств авиационных штурманов [14]. В процессе тестирования испытуемый выполнял интеллектуальную деятельность, представляющую собой «оперирование числовой информацией в структуре пространственного образа». Каждая задача теста начиналась с появления на экране дисплея цифровой информации (значений координат некоторой исходной точки). Экспозиция координат — 3 с. После исчезновения значений координат исходной точки на экране появлялась 3-сегментная стрелка, изображенная в изометрической проекции, началом которой является точка с указанными ранее координатами. Каждый сегмент стрелки ориентирован по одной из осей 3-мерного пространства и равен одной «единице» в принятой системе координат. Экспозиция структурного стимула (стрелки) — 3 с. После исчезновения стрелки испытуемый в уме должен был определить координаты точки, соответствующей окончанию стрелки и набрать ответ в таблице результатов. Таким образом, в ходе выполнения задания от тестируемого требовалось быстрое и точное восприятие как цифровой (значения координат), так и структурной информации (конфигурация стрелки). При этом оперирование информацией включало действия декодирования, сложения, вычитания, актуализируя при этом заданную систему координат трехмерного пространства. Действия тестируемого требовали крайне высокой концентрации и переключаемости внимания. Успешность выполнения теста оценивалась по количеству ошибок (ЧО, ед.); времени, затраченному на решение 15 задач (Т, с); интегральному показателю теста «Маршрут» (ИП, у.е) [14]:

$$ИП = 17 - (ЧО + 0,01 Т).$$

Максимальные значения ИП находятся в пределах 16 у.е, минимальные — 1 у.е. [14].

Учитывая высокую сложность методики «Маршрут», все испытуемые перед первым контрольным тестированием многократно тренировались в его выполнении, вплоть до достижения индивидуальных стабильных результатов. У большинства испытуемых период тренировок занимал 5-7 дней, после чего, как указывалось выше, проводились контрольные обследования I этапа (в обычных условиях и при нахождении в ГГС-15).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета «STATISTICA» (версия 12.0).

В группе обследованных для каждого параметра определяли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q25, Q75). Статистическую значимость различий оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона для парных связанных выборок. Значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Исследования были организованы и проведены в соответствии с положениями и принципами действующих международных и российских законодательных актов, в частности, с Хельсинской декларацией 1975 г. и с учетом ее пересмотров в 1983 и 2013 гг. Легитимность исследований подтверждена заключением независимого этического комитета при Ростовском государственном медицинском университете.

Результаты

Одним из критериев отбора испытуемых для участия в исследованиях была их принадлежность к «истинным правшам», что подтверждалось результатами ЭЭГ-исследования. Такой подход позволил избежать излишних вариаций спонтанной БЭАГМ, обусловленной неизбежными особенностями индивидуальных ЭЭГ.

В связи с однородностью сформированной группы спонтанную биоэлектрическую активность всех испытуемых можно было классифицировать как «ЭЭГ организованного во времени и пространстве типа» [13] с легкими структурными и пространственными изменениями, доминирующее полушарие — левое. Исходные ЭЭГ

всех добровольцев характеризовались высокой степенью регулярности альфа-ритма, четко модулированному в «веретена», с выраженным амплитудным градиентом: в затылочных отведениях регистрировался фокус максимальной активности альфа-ритма, эта активность постепено редуцировалась к лобным отведениям.

Количественные характеристики спонтанной ЭЭГ в группе испытуемых представлены в табл. 1.

Исходные групповые показатели отражали преобладание (более 50 %) в общем спектре БЭАГМ альфа-ритма нормальной амплитуды и частоты. Суммарный индекс медленно-волновой активности (тета-дельта ритм) составлял около 30 % (также при нормальной амплитуде и ведущих частотах). Индекс бета-ритма закономерно был наименьшим для данных условий регистрации (спокойное бодрствование с закрытыми глазами), составляя около 12 % при амплитуде примерно 25 Гц и частоте 20 Гц. В целом, полученные данные в группе наблюдения свидетельствовали о её однородности и соответствии критериям нормы.

При регистрации спонтанной активности при первой гипоксической пробе обращала на себя внимание редукция суммарного альфа-ритма ЭЭГ, индекс которого сни-

Таблица / Table 1

Показатели спонтанной ЭЭГ испытуемых (n=18) при контрольных гипоксических пробах, Ме (Q25; Q75)
The parameters of spontaneous EEG of subjects (n = 18) with control hypoxic samples, Me (Q25; Q75)

Вид ритма на ЭЭГ Type of rhythm on EEG	Показатель, ед. изм. Parameter, units	Этап наблюдения The stage of the survey Условия измерения Measurement conditions			
		I этап (перед началом НГТ) I stage (before the start of NHT)		II этап (после НГТ) II stage (after NHT)	
		Нормоксия Normoxia	ГГС-15 HGM -15	Нормоксия Normoxia	ГГС-15 HGM -15
Альфа-ритм Alpha rhythm	И, % I, %	55 (35; 68)	45 (23; 55) p=0,013	62 (41; 74) pI-II=0,042	55 (45; 66) pI-II=0,033
	А, мкВ A, μV	63 (51; 78)	55 (45; 64) p=0,044	68 (60; 88) pI-II=0,048	65 (55; 74) pI-II=0,047
	Ч, Гц F, Hz	11 (9; 11)	10 (8; 11)	11 (9; 11)	10 (8; 11)
Тета-дельта ритм Theta delta rhythm	И, % I, %	30 (23; 35)	40 (33; 45) p=0,019	25 (20; 30)	30 (27; 32) pI-II=0,038
	А, мкВ A, μV	20 (20; 25)	17 (15; 21)	20 (20; 24)	20 (20; 22)
	Ч, Гц F, Hz	6 (5; 6)	6 (6; 6)	6 (5; 6)	6 (5; 6)
Бета-ритм Beta rhythm	И, % I, %	12 (10; 25)	8 (7; 17) p=0,05	15 (10; 30)	15 (9; 25) pI-II=0,048
	А, мкВ A, μV	15 (10; 17)	13 (10; 19)	16 (11; 19)	17 (12; 20)
	Ч, Гц F, Hz	20 (20; 20)	20 (19; 22)	20 (19; 22)	20 (19; 22)

Примечание: Уровень значимости различий показателей (по критерию Вилкоксона): p — между нормоксией и ГГС-15; pI-II — между этапами наблюдения.

Note: Validity of differences (Wilcoxon test): p — between normoxia and HGM-15; pI-II — between the stages of the survey.

зился, в среднем, на 10-15 % ($p=0,013$), а амплитуда — на 10-12 % ($p=0,044$), по сравнению с нормоксией. Амплитудная модуляция альфа-ритма в большинстве случаев исчезала. Кроме этого, происходило изменение распространения альфа-ритма по конвексимальной поверхности: зональные различия существенно сглаживались. Параллельно возрастала доля низкоамплитудных медленных волн ($p=0,019$). Имели место также тенденции к снижению индекса и амплитуды бета-ритма ($p=0,05$). По всей видимости, смещение БЭАГМ из альфа-диапазона в диапазон медленных, преимущественно дельта-волн, можно рассматривать как биоэлектрический эквивалент реакции на острый гипоксический стимул. В целом, паттерн ЭЭГ в большинстве наблюдений соответствовал дезорганизованному типу, но с преобладанием альфа ритма, что трактуется как «функциональные изменения ЭЭГ» [13]. Тем не менее, субъективно все испытуемые переносили гипоксию с положительной эмоциональной окраской, о чем свидетельствовало доминирование левой фронтальной коры над правой, отмеченное в обоих условиях измерения. Здесь важно также подчеркнуть, что ни у одного из участников исследований не отмечалось инверсии межполушарного доминирования в ответ на гипоксию, о чем ранее сообщалось рядом исследователей [15], которые предлагали считать подобную реакцию специфическим ответом БЭАГМ на острый дефицит кислорода.

Проведенные гипоксические тренировки сопровождались характерными и, в целом, позитивными изменениями спонтанной биоэлектрической активности головного мозга, свидетельствующими о формировании структурно-функционального «следа» адаптации в высших отделах ЦНС. Так, при сравнительном анализе ЭЭГ, записанных в нормальных условиях пребывания испы-

туемых до и после НГТ, выявлены тенденции к повышению амплитуды и индекса альфа-ритма ($p<0,05$), его регулярности, амплитудного градиента и функциональной асимметрии. Существенных изменений со стороны характеристик медленно- и быстроволновой активности (тета-дельта и бета ритмов), по сравнению с первичным обследованием, не зафиксировано.

При проведении повторного (после НГТ) ЭЭГ-исследования во время пребывания испытуемых в ГТС-15 зарегистрированы следующие феномены. В качестве главного из них следует отметить существенно меньшую, чем при первичном обследовании, редукцию индекса и амплитуды альфа-ритма в ответ на гипоксию ($p<0,05$). Менее выраженными, чем при первой гипоксической пробе, были и реакции «сглаживания» амплитудного градиента альфа-ритма на конвексимальной поверхности черепа, а также дисмодуляции «альфа-веретен». Обращало на себя внимание углубление доминирования левой лобной коры над правой (отмеченного в обоих условиях измерения), что, как указывалось выше, можно рассматривать как отражение позитивности эмоциональных состояний испытуемых. Как и при первичном обследовании, ни у одного из испытуемых при гипоксическом воздействии не выявлено инверсии межполушарного доминирования.

Что касается других изменений реактивности ЭЭГ при пребывании испытуемых в ГТС-15, то следствием тренировок к гипоксии явилось отсутствие «смещения» спонтанной биоэлектрической активности в сторону медленноволновой области спектра (тета-дельта волн), что, как было показано выше, имело место у испытуемых при первой гипоксической пробе.

Снижение выраженности приспособительных ЭЭГ-реакций в ответ на гипоксию, произошедшее в резуль-

Таблица / Table 2

Показатели успешности выполнения теста «Маршрут» испытуемыми ($n=18$) при контрольных гипоксических пробах, Me (Q25; Q75)
Indicators of the success of the test "Route" by the subjects ($n = 18$) with control hypoxic samples, Me (Q25; Q75)

Показатель, ед. изм. <i>Indicator, units</i>	Этап наблюдения <i>The stage of the survey</i> Условия измерения <i>Measurement conditions</i>			
	I этап (перед началом НГТ) <i>I stage (before the start of NHT)</i>		II этап (после НГТ) <i>II stage (after NHT)</i>	
	Нормоксия <i>Normoxia</i>	ГТС-15 <i>HGM-15</i>	Нормоксия <i>Normoxia</i>	ГТС-15 <i>HGM-15</i>
Число ошибок, ед. <i>Number of errors, units</i>	7 (7; 9)	8 (10; 8) $p=0,017$	6 (6; 8) $pI-II=0,045$	7 (6; 8) $pI-II=0,025$
Время выполнения задания, с <i>Execution time, sec</i>	295 (266; 334)	305 (284; 361) $p=0,020$	287 (241; 320) $pI-II=0,047$	294 (254; 336) $pI-II=0,018$
Интегральный показатель, усл.ед. <i>Integral index, conv. un.</i>	7,05 (4,66; 7,34)	5,95 (3,39; 6,16) $p<0,001$	8,13 (5,80; 8,59) $pI-II=0,019$	7,06 (5,64; 8,46) $pI-II=0,003$

Примечание: уровень значимости различий показателей (по критерию Вилкоксона): p — между нормоксией и ГТС-15; $pI-II$ — между этапами наблюдения.

Note: validity of differences (Wilcoxon test): p — between normoxia and HGM-15; $pI-II$ — between the stages of the survey.

тате НГТ, следует рассматривать как формирование у тренируемых «функциональной системы адаптации» к кислородному дефициту. Данная система обеспечивает повышение устойчивости организма (в том числе) нейронов высших отделов ЦНС) к гипоксии и снижение выраженности компенсаторных реакций «платы», что рассматривается как устойчивое приспособление (адаптация) к стрессогенному фактору [16].

Исследования функциональных возможностей высших отделов ЦНС, оцениваемые по динамике показателей успешности сложной интеллектуальной деятельности, выявили наличие схожих закономерностей (табл.2).

Анализ результатов первичного обследования показал наличие среднего уровня успешности выполнения предложенного теста «Маршрут» у большинства испытуемых (медиана ИП составляла 7,05 у.е. при максимальных 16), что согласуется с данными авторов методики, обследовавших большие массивы людей с различными интеллектуальными способностями. Сравнение результатов выполнения теста во время нахождения в ГГС-15 (первая гипоксическая проба) показало, что при данной степени гипоксии в группе испытуемых наблюдались как увеличение числа ошибок, так и замедление мыслительных операций. Указанные тенденции закономерно отразились на интегральном показателе работоспособности, среднegrupповое значение которого по сравнению с нормоксией снизилось примерно на 18% ($p < 0,001$). Выявленные факты свидетельствовали о затруднении выполнения интеллектуальной деятельности высокой сложности в смоделированных достаточно «жестких» условиях дефицита кислорода, что полностью соответствует представлениям об особенностях гипоксических состояний [11,14].

В процессе назначенного впоследствии курса НГТ участники исследования тест «Маршрут» не выполняли для исключения возможного тренирующего эффекта. Повторные тестирования, проведенные после окончания НГТ, выявили следующие тенденции в динамике умственной работоспособности испытуемых. Прежде всего, обращало внимание повышение успешности выполнения теста в обычных (нормоксических) условиях по сравнению с первичным обследованием. Это касалось и числа ошибок в расчетах ($p = 0,045$), и скорости выполнения 15 заданий ($p = 0,047$), что привело к достоверному увеличению ИП (в среднем на 19 %, $p = 0,019$). Также существенно лучшими оказались результаты повторного тестирования во время пребывания в ГГС-15: по сравнению с первой пробой, достоверно уменьшились число ошибок ($p = 0,025$), длительность работы ($p = 0,018$), что привело к увеличению ИП (в среднем на 36%, $p = 0,003$). При этом снижение умственной работоспособности, по сравнению с нормоксическими условиями, оказалось существенно меньшим, чем при первой пробе, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий по всем показателям успешности заданной деятельности до и во время пробы. В частности, средние значения ИП при гипоксии уступали таковым в нормальных условиях всего на 6 % ($p > 0,05$).

Обсуждение

Проведенные исследования, в целом, подтвердили мнение об изменении нормального функционирования высших отделов ЦНС даже при умеренном дефиците их кислородного снабжения (пребывании в ГГС-15). Это проявлялось, в частности, в специфических реакциях спонтанной БЭАГМ: редукции и снижении амплитуды альфа-ритма, сглаживании его зональных различий на конвексительной поверхности коры, дисмодуляции «альфа-веретен». Параллельно наблюдалось смещение биоэлектрической активности в сторону медленноволновой области спектра ЭЭГ. Однако инверсии межполушарного доминирования во время гипоксии, как это отмечалось в работах ряда исследователей [15], в исследованиях не отмечено ни у одного из испытуемых. По всей видимости, данная реакция не является специфичной для любого гипоксического состояния, хотя, возможно, и имеет место у других категорий лиц или при более глубокой степени гипоксии.

Выявленные сдвиги спонтанной БЭАГМ сочетались со снижением эффективности выполнения сложной интеллектуальной деятельности, требующей комплексного «включения» комбинаторных психических процессов и оперирования разномодальной информацией. Подобные феномены при аналогичных острых гипоксических воздействиях были зафиксированы и другими исследователями [5,17]. В указанных и других работах подчеркивается, что в условиях некротической (субкомпенсированной) гипоксии, прежде всего, снижаются предельные возможности человека по осуществлению интеллектуальной деятельности крайне сложного содержания и выполняемой с максимально возможной скоростью. Кроме этого, показана зависимость повреждающих эффектов дефицита кислорода при выполнении подобной психической деятельности от индивидуальных стратегий переработки разномодальной информации: чем более надежной и эффективной является исходная стратегия, тем большую устойчивость к гипоксии имеет данный индивидуум [14].

Основным итогом данной работы следует считать установленную возможность искусственного повышения устойчивости к гипоксии структур головного мозга путем проведения нормобарической гипоксической тренировки. Указанный факт проявлялся, в частности, в снижении специфической реактивности спонтанной ЭЭГ на гипоксию после проведенного цикла НГТ в разработанном нами режиме, особенностью которого являлась пролонгированная (до 2 часов) экспозиция каждой гипоксической процедуры. Характерно, что другими исследователями [5,7], которые использовали традиционные периодические или интервальные режимы НГТ с длительностью каждого воздействия до 30 мин, к окончанию 10-15-дневных тренировок было выявлено, наоборот, углубление исходных реакций спонтанной ЭЭГ на гипоксию. По всей видимости, основной причиной данного несоответствия является незавершенность процессов ранней адаптации к гипоксии при проведении НГТ в используемых до насто-

ящего времени вариантах, что определяет преимущества предлагаемого режима тренировки.

Выявленные в данной работе факты позитивного влияния НГТ на эффективность интеллектуальной деятельности в обычных условиях пребывания испытуемых и при нахождении в ГГС-15 позволяют рассматривать апробированный метод как средство протекции головного мозга от повреждающего действия дефицита кислорода.

По всей видимости, к основным механизмам такого влияния повторяющихся гипоксических воздействий можно отнести адаптационную перестройку метаболических и пластических процессов в нейронах КГМ, повышение васкуляризации и кровоснабжения головного мозга; стимуляцию синтеза эндогенных субстанций (в частности, нейромодулятора оксида азота), обладающих выраженным регуляторным приспособительным действием.

Заключение

Выявленные эффекты гипоксической тренировки в примененном нами варианте и режиме могут быть использованы в системе физиологической подготовки специалистов к выполнению задач деятельности в условиях пониженного парциального давления кислорода в окружающей среде. Дальнейшее развитие данного метода позволит более эффективно использовать его в клинической практике, например, при осуществлении так называемого «ишемического прекондиционирования» у пациентов с нарушениями кислородного бюджета организма.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлов Б.Н., Смолин В.В., Баранов В.М. *Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами.* - М.: ГранПолиграф, 2008. - 496 с.
2. Ван Лир Э., Стикней К. *Гипоксия* / Пер. с англ. - М.: Медицина, 1967. - 368 с.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. - 2013- Vol. 127. - P. 6-245.
4. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* - 2011. - Т.9, №3 - С.31-48.
5. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. *Гипокситерапия.* - СПб: ООО «ОЛБИ-СПБ»; 2003.
6. Петров В.А., Иванов А.О. Перспективные пути повышения пожарной безопасности энергонасыщенных обитаемых герметичных объектов // *Безопасность жизнедеятельности.* - 2017. - №10. - С. 37-39.
7. Колчинская А.З. *Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия.* - Киев: Елта; 2011.
8. Быков В.Н., Ветряков О.В., Анохин А.Г., Халимов Ю.Ш., Фатеев И.В., Калтыгин М.В. Перспективы использования гипоксических тренировок для ускоренной адаптации военнослужащих к условиям высокогорья // *Морская медицина.* - 2017. - Т. 3, № 4. - С. 7-15. DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-4-7-15
9. Кочубейник Н.В., Иванов А.О., Скляров В.Н., Скокова В.Ю., Бугаян С.Э., Айвазов К.К., Грошилин С.М. Респираторные реакции организма при циклическом пребывании человека в нормобарической гипоксической среде // *Медицинский вестник Юга России.* - 2016. - № 4. - С. 27-31.
10. Петров В.А., Майоров И.В., Янцевич П.В., Иванов А.О. Стенд-модель судовых помещений для моделирования обитаемости и режимов жизнедеятельности «МОРЖ» и его инженерное обеспечение // *Вопросы оборонной техники.* - 2016. - Вып. 7-8 (97-98). - С.104-110.
11. Шатов Д.В., Грошилин В.С., Иванов А.О., Барачевский Ю.Е., Лобозова О.В., Павлиди К.Д., Болиев О.Э., Грошилин С.М. Коррекция отклонений психофизиологического статуса лиц опасных профессий путем использования гипоксических газовойоздушных сред // *Экология человека.* - 2014. - № 9. - С.3-7.

REFERENCES

1. Pavlov BN, Smolin VV, Baranov VM. *Basics of barophysiology, diving medicine, barotherapy and treatment with inert gases.* Moscow: GranPoligraf; 2008. (In Russ).
2. Van LirEh, Stiknej K. *Hypoxia* / Trans. with English.- Moscow: Medicina; 1967. (In Russ).
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2013; 127: 6-245.
4. Zarubina IV. Modern ideas about the pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction // *Obzory po klin. farmakol. i lekarstvennoj terapii.* 2011; 9 (3): 31-48. (In Russ).
5. Goranchuk VV, Sapova NI, Ivanov AO. *Hypoxic therapy.* Saint Petersburg: OOO «OLBI-SPB»; 2003. (In Russ).
6. Petrov VA, Ivanov AO. Promising ways to increase the fire safety of energy-saturated inhabited sealed objects // *Bezopasnost zhiznedeyatel'nosti.* 2017; 10: 37-39. (In Russ).
7. Kolchinskaya AZ. *Interval hypoxic training, effectiveness, mechanisms of action.* Kiev: Elta; 2011. (In Russ).
8. Bycov VN, Vetryakov OV, Anokhin AG, Khalimov YuSh, Fateev IV, Kaltygin MV. Application potential of hypoxic training for the accelerated high altitude adaptation of military personnel // *Morskaya medicina.* 2017; 3 (4): 7-15. (In Russ). DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-4-7-15
9. Kochubeynik NV, Ivanov AO, Sklyarov VN, Skokova VJ, Bugaian SE, Ayvazov KK, Groshilin SM. Human respiratory reactions while in the cyclic stay in normobaric hypoxic environment // *Meditsinskij vestnik Yuga Rossii.* 2016; 4: 27-31. (In Russ).
10. Petrov VA, Mayorov IV, Iatsinevich PV, Ivanov AO. Stand model of ship spaces for modeling habitability and modes of life "MHML" and its engineering support // *Voprosy oboronnoj tekhniki.* 2016; 7-8 (97-98): 104-110. (In Russ).
11. Shatov DV, Groshilin VS, Ivanov AO, Barachevsky YuE, Lobozova OV, Pavlidi KD, Boliev OE, Groshilin SM. Correction of deviations of psycho-physiological status of hazardous occupations specialists with use of hypoxic gas-air environments // *Ehkologiya cheloveka.* 2014; 9: 3-7. (In Russ).
12. Shatov DV, Ivanov AO, Groshilin VS, Belyaev VF, Pavlidi KD, Lobozova OV, Anistratenko LG. Impact of a long-term periodic stay under condition of artificial atmospheric hypoxic gas environment on operator's working capacity // *Voennomeditsinskij zhurnal.* 2014; 335 (8): 63-65. (In Russ).

12. Шатов Д.В., Иванов А.О., Грошилин В.С., Беляев В.Ф., Павлиди К.Д., Лобозова О.В., Анистратенко Л.Г. Влияние длительного периодического пребывания в условиях искусственных нормобарических гипоксических газовых сред на операторскую работоспособность // *Военно-медицинский журнал*. - 2014. - Т. 335. № 8. - С. 63-65.
13. Зенков Л.Р. *Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. Руководство*. - М.: Медпрессинформ; 2017.
14. Петрукович В.М., Иванов А.О., Зотов М.В., Федоров С.И. Влияние гипоксии на умственную работоспособность операторов с различными стратегиями переработки информации в оперативной памяти // *Вестник СПбГУ*. - Сер. 12. - 2015. - Вып. 3. - С. 27-37.
15. Леутин В.Г., Платонов В.Г., Диверт Г.М. Инверсия полушарного доминирования как психофизиологический механизм интервальной гипоксической тренировки // *Физиология человека*. - 1999. - Т.25, N 3. - С. 65-70.
16. Медведев В.И. *Адаптация человека*. - СПб.: Институт мозга человека РАН; 2003.
17. Иванов А.О., Петров В.А. Бочарников М.С., Безкишский Э.Н. Возможности длительного пребывания человека в аргонсодержащих газовых средах, снижающих пожароопасность гермообъектов // *Экология человека*. - 2017. - № 1. - С. 3-8.
13. Zenkov LR. *Clinical electroencephalography with elements of epileptology*. Manual. Moscow: Medpressinform; 2017. (In Russ).
14. Petrukovich VM, Ivanov AO, Zotov MV, Fedorov SI. Hypoxia influence on the mental working capacity of operators who used different strategies of information processing in a working memory system // *Vestnik SPbGU*. Ser. 12. 2015; 3: 27-37. (In Russ).
15. Leutin VG, Platonov VG, Divert GM. Inversion of hemispheric dominance as a psychophysiological mechanism of interval hypoxic training // *Fiziologiya cheloveka*. 1999; 25 (3): C. 65-70. (In Russ).
16. Medvedev VI. *Human adaptation*. Saint Petersburg: Institut mozga cheloveka RAN; 2003. (In Russ).
17. Ivanov AO, Petrov VA, Bocharnikov MS, Bezkishkij EhN. Study of possibility for human of long stay in argon containing gaseous environment reducing fire risk in hermetically sealed facilities // *Ehkologiya cheloveka*. 2017; 1: 3 - 8. (In Russ).

Информация об авторах

Ерошенко Андрей Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом информационных технологий в здравоохранении и медицине, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел. 8-918-558-12-28, e-mail: andre-zdrav@mail.ru.

Кочубейник Николай Владимирович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; Тел.8-928-111-00-80, e-mail: knv_2010@bk.ru.

Шатов Дмитрий Викторович, к.м.н., доцент кафедры судебной медицины. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; Тел.8-928-279-26-67, e-mail: shatovdv@mail.ru.

Грошилин Сергей Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; Тел. 8-918-554-66-46, e-mail: sgroshilin@rambler.ru.

Скляр Вадим Николаевич, к.м.н., заместитель начальника учебного военного центра ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; Тел.8-928-906-92-57, e-mail: dokru1@rambler.ru.

Information about the authors

Andrey Yu. Eroshenko, PhD, assistant professor of health and public health organizations with information technology in healthcare and medicine. FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky st., 29; 8-918-558-12-28; e-mail: andre-zdrav@mail.ru.

Nikolay V. Kochubeynik, PhD, associate professor of anesthesiology and critical care medicine FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky st., 29. 8-928-111-00-80, e-mail: knv_2010@bk.ru.

Dmitry V. Shatov, PhD, the senior lecturer of faculty of forensic medicine. FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky st., 29. 8-928-279-26-67, e-mail: shatovdv@mail.ru.

Sergey M. Groshilin, PhD, prof., head of Department of life safety and disaster medicine. FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky st., 29. 8-918-554-66-46, e-mail: sgroshilin@rambler.ru.

Vadim N. Sklyarov, PhD, deputy chief of the military training center. FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky st., 29. 8-928-906-92-57, e-mail: dokru1@rambler.ru.

Vladimir A. Stepanov, PhD, the senior lecturer of Department of life safety and disaster medicine FSBEI HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky st., 29; 8-928-613-16-09, e-mail: Stepan.VI.A@yandex.ru.

Степанов Владимир Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; Тел. 8-928-613-16-09, e-mail: Stepan.Vl.A@yandex.ru.

Линченко Сергей Николаевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4; Тел. 8-918-410-64-60, e-mail: s_linchenko@mail.ru.

Sergey N. Linchenko, PhD, prof., Head of Department of mobilization training of health and disaster medicine. FSBEI HE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin st., 4. 8-918-410-64-60, e-mail: s_linchenko@mail.ru.

Получено / Received: 05.06.2018

Принято к печати / Accepted: 05.07.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616 -001.39

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-42-48

Повреждения стенки нижней полой вены и окружающих органов элементами конструкции кава-фильтров в позднем постимплантационном периоде

А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, В.В. Иванов

Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва, Россия

Цель: изучение частоты повреждения элементами кава-фильтров (КФ) современных конструкций стенки нижней полой вены (НПВ) и пенетрации в окружающие органы и ткани, выявляемых в ходе выполнения открытых оперативных вмешательств по поводу различных осложнений, обусловленных наличием фильтрующего устройства, в позднем постимплантационном периоде. **Материал и методы:** в исследование включен 31 больной разных возрастных групп, оперированный за период с 2008 по 2017 гг. по поводу поздних осложнений имплантации КФ. **Результаты:** пенетрацию элементов конструкции КФ за пределы НПВ выявили у 20 больных (64,5 %), причём у 9 из них — в окружающие органы и магистральные сосуды. Возраст данной группы пациентов — от 20 до 58 лет. Длительность нахождения фильтрующего устройства в НПВ составляла от одного месяца до 18 лет (Me — 14,5 мес.). В 95 % наблюдений это были КФ конических моделей, и в паракавальное пространство пенетрировали их «ножки». У 5 пациентов элементы фильтрующего устройства проникали в 12-перстную кишку, у 2-х — в гонадные вены, и по одному наблюдению — в стенку аорты и в ткань печени. **Выводы:** повреждение стенки НПВ элементами конструкции КФ и пенетрация их в окружающие органы и ткани в отдалённом постимплантационном периоде является распространённым осложнением, в преобладающей доле наблюдений обусловленным имплантацией КФ конической конструкции.

Ключевые слова: кава-фильтр, постимплантационный период, повреждение нижней полой вены.

Для цитирования: Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Иванов В.В. Повреждения стенки нижней полой вены и окружающих органов элементами конструкции кава-фильтров в позднем постимплантационном периоде. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):42-48. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-42-48

Контакты: Андрияшкин Вячеслав Валентинович, andriyashkin@gmail.com.

The vascular wall injuries of vena cava inferior and surrounding organs by structural elements of vena cava filters in the late post-implantation period

A.I. Kirienko, V.V. Andriyashkin, V.V. Ivanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective: to study the frequency of vena cava inferior (VCI) injuries by the elements of the modern structures vena cava filters (VCF) and the penetration into surrounding organs and tissues, which revealed during the open surgical interventions for different complications due to the presence of a filtering device in the late post-implantation period. **Material and methods:** the study had included 31 patient of different age groups, operated for the period from 2008 to 2017 with late complications of implantation of VCF. **Results:** penetration of structural elements of VCF beyond the limits of VCI was revealed in 20 patients, and 9 of them — in surrounding organs and main vessels. The age of this group of patients was from 20 to 58 years. The length of the filtering device in the VCI was from one month to 18 years (Me - 14.5 months). In 95 % of cases, this was the conical models VCF and their parts penetrated the paracaval space. In 5 patients, the elements of the filter device penetrated into the duodenum, 2 in the gonadal veins, and two observations - into the aortic wall and into the liver tissue. **Conclusions:** damage vascular wall of VCI with elements of the VCF and their penetration into the surrounding organs and tissues in the distant post implantation period is a common complication, in the prevailing part of the observations caused by the implantation of the conical structure VCF.

Key words: vena cava filter, post-implantation period, injuries of vena cava inferior.

For citation: Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Ivanov V.V. The vascular wall injuries of vena cava inferior and surrounding organs by structural elements of vena cava filters in the late post-implantation period. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):42-48. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-42-48

Corresponding author: Vyacheslav V. Andriyashkin, andriyashkin@gmail.com.

Введение

Имплантацию каво-фильтров (КФ) широко используют в клинической практике для предотвращения массивной тромбоэмболии лёгочных артерий (ТЭЛА) у больных с флотирующими тромбами илиокавального сегмента или с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии венозного тромбоза. Количество ежегодно имплантируемых в Российской Федерации КФ с 2009 г. превышает 3000 в год, в 2015 г. выполнено 3111 данных эндоваскулярных вмешательств [1]. Британские хирурги сообщают о меньшем числе ежегодно устанавливаемых фильтрующих устройств (1434 за 3,5 года) [2], в США этот показатель значительно выше, и количество имплантаций КФ достигает 259 000 в год [3,4].

Создание съёмных моделей КФ, которые предполагается удалять после устранения угрозы ТЭЛА, расширило возможности клиницистов. Однако в результате влияния целого комплекса медицинских, организационных и социальных проблем удаление таких КФ выполняют лишь в 9-16 % наблюдений, а остальные имплантированные устройства переходят в категорию постоянных [5,6].

Кава-фильтры надёжно предотвращают ТЭЛА в остром периоде венозного тромбоза, однако в отдалённом постимплантационном периоде инородное тело в просвете тонкостенного сосуда с относительно низкой скоростью линейного кровотока может стать причиной опасных осложнений. Среди них тромботическая окклюзия фильтра и нижней полой вены (НПВ), его выраженный наклон, дислокация, плотная фиксация к стенке полой вены за счёт пролиферации эндотелия, препятствующая удалению фильтрующего устройства, формирование флотирующих тромбов на его краниальной поверхности и лёгочная тромбоэмболия, разрушение конструкции с последующей миграцией фрагментов в правые отделы сердца и ветви лёгочных артерий.

Особое место занимает повреждение элементами КФ стенки НПВ с последующей потенциальной вероятностью пенетрации в окружающие органы и ткани. Ограниченное проникновение элементов КФ в стенку НПВ является важным механизмом фиксации имплантируемого устройства, однако постоянное давление металлической конструкции изнутри на стенку сосуда может вызывать проникновение её острых частей за пределы НПВ и осложнения различной степени тяжести.

Цель исследования — изучение частоты повреждения элементами КФ современных конструкций стенки НПВ и пенетрации в окружающие органы и ткани, выявляемых в ходе выполнения открытых оперативных вмешательств по поводу различных осложнений, обусловленных наличием фильтрующего устройства, в позднем постимплантационном периоде.

Материал и методы

За период с 2008 по 2017 гг. в клинике факультетской хирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в ходе проспективного рандомизированного исследования оперирован 31 больной с выявленными в посттромботическом периоде осложнениями имплантации КФ, представляющими реальную угрозу жизни и здо-

ровью пациентов и не устранимыми эндоваскулярными методами.

Возраст оперированных больных варьировал от 18 до 60 лет (Me — 34 года; интерквартильный диапазон — 24-48 лет). Гендерное соотношение было равновесным. Длительность нахождения фильтрующего устройства в НПВ значительно варьировала и составляла от 18 суток до 30 лет (Me — 6 мес.; интерквартильный диапазон — 2-36 мес.).

Диагностический алгоритм включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением, ультразвуковое исследование магистральных вен нижних конечностей и забрюшинного пространства. По показаниям выполняли эхокардиографию, перфузионную сцинтиграфию лёгких, ретроградную илиокавографию и ангиопульмонографию, гастродуоденоскопию.

Выявленные в ходе предоперационного обследования осложнения, как правило, носили комбинированный характер. Ведущими показаниями к открытым оперативным вмешательствам явились экставазация «ножек» КФ с подозрением на повреждение 12-перстной кишки, аорты или печёночных вен (11(35,5 %)), безуспешные попытки эндоваскулярного удаления фильтрующего устройства у пациентов молодого возраста (9 (29 %)), формирование флотирующего тромба на краниальной поверхности КФ (4 (12,9 %)), некорректная позиция КФ (4 (12,9 %)), разрушение КФ (3 (9,7 %)).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась при помощи программы Statistica 10 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона, коррелирующие признаки считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В качестве дефиниций использовали терминологию экспертов American College of Radiology (ACR) и Society of Interventional Radiology (SIR) [7]. Поскольку проникновение элементов КФ за пределы стенки НПВ (не менее, чем на 3 мм) не сопровождается их попаданием в свободную брюшную полость, международная группа экспертов рекомендует использовать термин пенетрация (а не перфорация).

Пенетрацию элементов конструкции КФ за пределы НПВ выявили в ходе оперативного вмешательства в итоге у 20 больных (65,6 %), причём у 9 из них — в окружающие органы и магистральные сосуды (рис. 1).

Возраст данной группы пациентов был в интервале от 20 до 58 лет (Me — 35,5 лет; интерквартильный диапазон — 27-48 лет). Преобладали мужчины (55 %). Длительность нахождения фильтрующего устройства в НПВ составляла от одного месяца до 18 лет (Me — 14,5 мес.; интерквартильный диапазон — 4,3-51 мес.).

Фильтрующие устройства, составные части которых проникали за пределы стенки НПВ, были представлены следующими моделями: «Зонтик» — 8, «Ёлочка» — 5, РЭПТЭЛА — 2, «Осот» — 2 и по одному OptEase, «Ко-

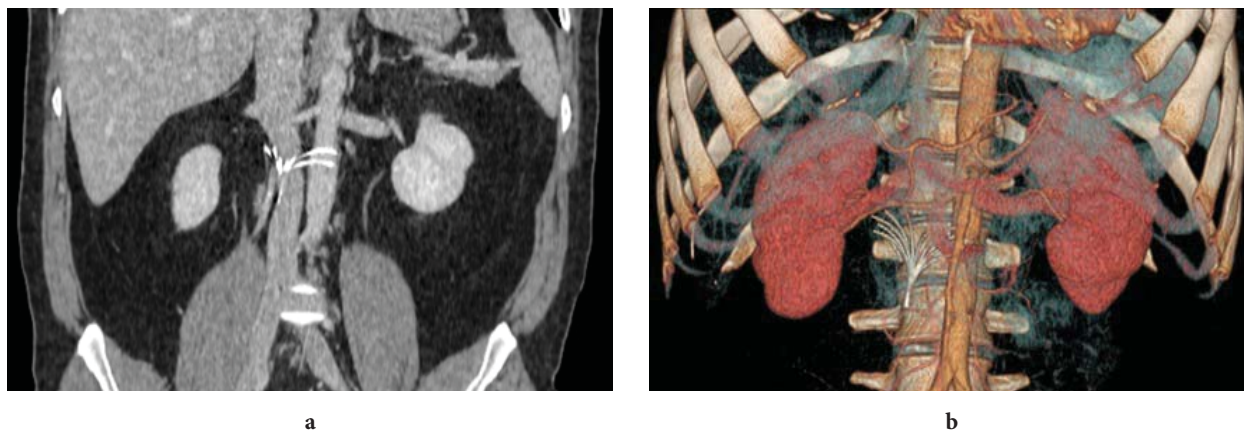


Рисунок 1 (а, б). Пенетрация «ножек» кава-фильтра «Осот» (указаны стрелкой) в брюшной отдел аорты
(а — компьютерная томограмма брюшной полости, прямая проекция; б — 3D-реконструкция).
*Figure 1 (a, b). Structural elements penetration of the cava filter «Osot» (indicated by an arrow) into the abdominal aorta
(a — computed tomography of the abdominal cavity, direct projection; b — 3D reconstruction).*

рона» и Gunther Tulip. Таким образом, в 95 % наблюдений это были КФ конических моделей и в паракавальное пространство пенетрировали их «ножки». Как оказалось, возможно разрушение стенки НПВ не только острыми «ножками» КФ, но и другими элементами его конструкции. Наблюдали пенетрацию всей обоймы фильтрующего устройства в ткань печени (рис. 2) и разрушение стенки НПВ обоймой, несущей крючок для удаления кава-фильтра OptEase.

Число пенетрировавших «ножек» варьировалось от одной до 12 (кава-фильтр «Осот»), а длина их экстравазальной части составляла 5-25 мм. При этом у 5 пациентов элементы фильтрующего устройства проникали в 12-перстную кишку, у 2-х — в гонадные вены, и по одному наблюдению в стенку аорты и в ткань печени. Крово-

течение в желудочно-кишечный тракт стало результатом пенетрации кишки у одного больного. В остальных наблюдениях дистальные отделы «ножек» заканчивались в поясничных мышцах или паракавальной клетчатке. Признаков «свежих» забрюшинных гематом в данной серии наблюдений мы не обнаружили, однако у всех пациентов имелось выраженное рубцовое изменение паракавальной клетчатки.

Все КФ были успешно удалены в ходе прямых оперативных вмешательств. В экстренном порядке был оперирован только один больной с желудочно-кишечным кровотечением (5 % от числа пациентов с проникновением элементов конструкции КФ за пределы НПВ). В случаях выявления экстравазации фрагментов фильтрующего устройства, первым этапом их отсекали и извлекали из



Рисунок 2. Обойма кава-фильтра «Осот» (указан стрелкой) определяется вне просвета нижней полой вены и предлежит к задней поверхности воротной вены. Компьютерная томограмма брюшной полости, прямая проекция.
Figure 2. The part of the cava filter «Osot» (indicated by the arrow) is determined outside of the vena cava inferior and lies on the posterior surface vena porta. Computed tomography of the abdominal cavity, direct projection.

окружающих тканей, затем выполняли продольную каватомию и удаление основной части фильтра. Дефекты в 12-перстной кишке ушивали. Извлечение «ножек» КФ из магистральных сосудов кровотоком не сопровождалось.

Летальных исходов не было. В двух наблюдениях в послеоперационном периоде выявлено формирование ненапряжённой забрюшинной гематомы. Ещё у двух больных развился пристеночный тромбоз НПВ. Лечение осложнений не потребовало повторных оперативных вмешательств. Осложнений со стороны послеоперационных ран не отмечено, у всех больных они зажили первичным натяжением.

Обсуждение

Впервые пенетрацию стержней-распорок каво-фильтра Mobin-Uddin в 12-перстную кишку через 7 суток после его установки описал Irvin G.L. в 1972 г. [8]. В последующем число наблюдений прогрессивно возрастало и в 2012 г. Maglor R.D. с соавт., проанализировав базы данных PubMed MEDLINE, Web of Sciences и LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), сообщил о 21 клиническом случае. Наиболее частой причиной дуоденальной пенетрации были фильтры Greenfield, Bird'sNest и Mobin-Uddin. У половины больных период после имплантации составлял 5 лет и более. Клинические проявления в виде болей в правых отделах живота и эпигастрии наблюдали у 11 больных, симптомы желудочно-кишечного кровотечения — у 5 пациентов. Открытые оперативные вмешательства были выполнены 20 больным, причём только 10 пациентам произведена каватомия и удаление фильтра. В остальных случаях отсекали и удаляли пенетрирующую в кишку «ножку» КФ, а дефект кишки ушивали [9].

Проанализировав базу данных MEDLINE за 1970-2014 гг., включающую 88 клинических исследований и 112 описаний клинических случаев, Jia Z. с соавт. сообщил, что из 9002 пациентов с 15 различными типами КФ пенетрация была обнаружена у 19 % (1699 из 9002) больных и в 19 % из этих наблюдений сопровождалась повреждением окружающих структур (322 из 1699). Только 8 % пенетраций манифестировали яркой клинической симптоматикой (болевым синдромом, геморрагические осложнения), 45 % были бессимптомными и в 47 % случаев клинические проявления пенетрации описаны не были. Повреждение НПВ и окружающих структур устраняли путём открытых хирургических вмешательств, включая удаление КФ (n=63), эндоваскулярного стентирования или эмболизации (n=11), эндоваскулярного извлечения постоянной модели КФ (n=4), чрескожной нефростомии или стентирования мочеточника (n=3). Были зарегистрированы два летальных исхода [10].

Чаще всего выявляют пенетрацию в 12-перстную кишку, поясничный позвонок и аорту. Кроме того, описана пенетрация «ножек» КФ в тонкую и толстую кишку, диафрагму, поджелудочную железу, печень, почки и надпочечник, мочеточник и почечную лоханку, подвздошную, поясничную артерию, почечную артерию и вену, поясничные мышцы и лимфатические узлы. [9-13].

Тесная связь НПВ с брюшным отделом аорты создаёт реальные предпосылки для её повреждения. В литературе представлены сообщения о пенетрации «ножек» КФ в аортальную стенку [14,15], что может приводить к забрюшинной гематоме, формированию псевдоаневризмы аорты [13,16], аорто-кавальной фистулы [17] и пристеночному тромбозу аорты [18]. Сходные последствия влечёт за собой повреждение «ножкой» КФ поясничной артерии [19-21]. Данные осложнения наблюдали после имплантации КФ конической конструкции и каво-фильтра Bird's Nest [13,15,17].

В ряде случаев элементы одного КФ пенетрировали в три и даже четыре органа одновременно [10]. В наблюдениях одновременного проникновения «ножек» фильтра в различные соседние органы сообщают различные исследователи [11,17,18,22].

Клиницисты отмечают роль конической конструкции КФ в развитии пенетрации [9,23,24]. Так, Saleh Y. с соавт. описал пенетрацию всех 6 ножек фильтра Greenfield через два года после его имплантации [19]. Имплантируя животным каво-фильтры GuntherTulip и Celect, Laborda A. с соавт. обнаружил, что уже через один месяц пенетрировали 59,3 % «ножек» фильтров, при этом в ходе лапароскопии геморрагических осложнений не наблюдали [25]. Через 30 дней после имплантации каво-фильтра CookCelect пенетрацию элементов устройства наблюдали у 39% пациентов, а через 90 дней — уже у 80% [11].

Высокий риск пенетрации несёт и имплантация КФ модели Bird'sNest. Обследуя больных в постимплантационном периоде, Starok M.S. с соавт. выявил сквозное повреждение стенок НПВ в 100 % случаев [26].

Среди статистически значимых предпосылок к пенетрации НПВ элементами КФ отмечают длительное нахождение инородного тела в сосуде, женский пол и наличие злокачественного новообразования [11,27].

Доля больных с поздними осложнениями имплантации увеличивается пропорционально времени нахождения КФ в просвете вены, причём преобладают осложнения при использовании съёмных моделей [28]. Виды отдалённых осложнений имплантации КВ связаны с типом их конструкции. Конические фильтры имеют самый высокий риск пенетрации (до 90-100 %), фильтры с зонтичными или цилиндрическими элементами — тромбоз НПВ (30-50%), конический КФ Bard — фрагментации (40 %) [29].

Пенетрация КФ в окружающие органы во многих случаях выступает в качестве показателя к лапаротомии [10,30]. Описано единственное наблюдение полностью лапароскопического удаления КФ модели Cook Celect [29].

Очевидно, что в клинической практике полноценный сбор анамнеза имеет огромное значение. В связи с этим, при поступлении больного с неясной клинической картиной и проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать в качестве этиологического фактора патологического процесса наличие инородного тела в НПВ, с возможной его пенетрацией в окружающие органы.

В ходе выполнения лапаротомии врачам хирургических специальностей следует помнить о большой частоте

бессимптомных пенетраций «ножками» КФ стенки НПВ во избежание повреждения петель кишечника при ревизии органов брюшной полости и собственных рук.

Пути решения проблемы повреждения стенки НПВ и окружающих органов элементами конструкции КФ — в системной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у госпитальных больных, отказу от рутинного применения фильтрующих устройств, строгом определении показаний к их использованию, приоритету съёмных моделей фильтров. Необходимо обязательное диспансерное наблюдение за пациентами с имплантированными КФ, что позволит не упустить сроки их повторной госпитализации для эндоваскулярного удаления съёмного фильтрующего устройства, а также своевременно выявить формирующиеся осложнения имплантации у больных с постоянными моделями фильтров. Перспективным направлением является создание биоабсорбируемых моделей, однако опыт клинического их применения на настоящее время отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Алекия Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. - 2016. - №3 - С. 135-144.
2. Uberoi R, Tapping CR, Chalmers N, Allgar V. British Society of Interventional Radiology (BSIR) Inferior Vena Cava (IVC) Filter Registry. // *Cardiovascular and interventional radiology*. - 2013-V. 36(6) P. 1548-1561. DOI: 10.1007/s00270-013-0606-2
3. Smouse B, Johar A. Is Market Growth of Vena Cava Filters Justified? A review of indications, use, and market analysis. // *Endovascular Today*. - 2010. - V.2 - P.74-77
4. Доступно по ссылке: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022180008/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm221676.html> (Ссылка активна на 10.05.2018).
5. Капранов С.А., Буров В.П., Ольмезова А.Я. Применение кава-фильтра «Ёлочка» для эндоваскулярной профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии. // *Анналы хирургии*. - 2014. - №4. С.19-24.
6. Meisner RJ, Labropoulos N, Gasparis AP, Lampl J, Xu M, Tassiopoulos AK. Review of indications and practices of vena cava filters at a large university hospital. // *Vascular and Endovascular Surgery*. - 2012. - V.46(1). - P.21-25. DOI: 10.1177/1538574411422274
7. American College of Radiology. Доступно по ссылке: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/ivc-fliterplacement.pdf?la=en> (ссылка активна на 13.09.2018r.)
8. Irvin GL 3rd. Duodenal perforation with a vena caval umbrella. // *The American Surgeon*. - 1972. V. 38(11). - P. 635-637.
9. Malgor RD, Labropoulos N. A systematic review of symptomatic duodenal perforation by inferior vena cava filters. // *Journal of Vascular Surgery*. - 2012. - V.55(3). - P.856-861.DOI: 10.1016/j.jvs.2011.09.082
10. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management. // *Circulation*. - 2015. - V.132(10). - P. 944-952. DOI: 10.1161/circulationaha.115.016468

Выводы

1. Повреждение стенки НПВ элементами конструкции КФ и пенетрация их в окружающие органы и ткани в отдалённом постимплантационном периоде является распространённым осложнением, частота которого достигает 65,6 %.

2. В 95,2 % наблюдений пенетрация обусловлена имплантацией КФ конической конструкции с точечной фиксацией устройства «ножками» к стенке НПВ.

3. Экстравазация фрагментов КФ создаёт потенциальный риск жизнеугрожающих осложнений, однако показания к экстренным оперативным вмешательствам возникают редко.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Bokeria LA, Alekian BG X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation. A.N. Bakulev RAMS. 2016;(3):135-144. (in Russ.)
2. Uberoi R, Tapping CR, Chalmers N, Allgar V. British Society of Interventional Radiology (BSIR) Inferior Vena Cava (IVC) Filter Registry. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013; 36(6):1548-1561. DOI: 10.1007/s00270-013-0606-2
3. Smouse B, Johar A. Is Market Growth of Vena Cava Filters Justified? A review of indications, use, and market analysis. *Endovascular Today*. 2010; (2):74-77
4. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022180008/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm221676.html> (the link is active on 10/05/2018).
5. Kapranov SA, Burov VP, Olmesova A.Ya. Application of Cava-filter «Herringbone» for endovascular prevention of thromboembolism of the pulmonary artery. *Annals of surgery*. 2014; (4):19-24. (in Russ.)
6. Meisner RJ, Labropoulos N, Gasparis AP, Lampl J, Xu M, Tassiopoulos AK. Review of indications and practices of vena. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2012;46 (1): 21-25. DOI: 10.1177/1538574411422274
7. American College of Radiology. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/ivc-fliterplacement.pdf?la=en> (link active on 13/09/2018).
8. Irvin GL 3rd. Duodenal perforation with a vena caval umbrella. *The American Surgeon*. 1972; 38 (11):635-637.
9. Malgor RD, Labropoulos N. A systematic review of symptomatic duodenal perforation by inferior vena cava filters. *Journal of Vascular Surgery*. 2012; 55 (3): 856-861. DOI 10.1016/j.jvs.2011.09.082
10. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management. *Circulation*. 2015; 132(10):944-952. DOI: 10.1161/circulationaha.115.016468
11. Zhou D, Moon E, Bullen J, Sands M, Levitin A, Wang W. Penetration of Celest inferior vena cava filters: retrospective review of CT scans in 265 patients. *AJR. American journal of roentgenology*. 2014; 202 (3):643-647. DOI: 10.2214/ajr.13.11097

11. Zhou D, Moon E, Bullen J, Sands M, Levitin A, Wang W. Penetration of Celect inferior vena cava filters: retrospective review of CT scans in 265 patients. *AJR. // American journal of roentgenology.* – 2014. – V.202(3). – P. 643-647. DOI 10.2214/ajr.13.11097
12. Putterman D, Niman D, Cohen G. Aortic pseudoaneurysm after penetration by a Simon nitinol inferior vena cava filter. *// Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2005. – V.16(4) – P. 535-538. DOI: 10.1097/01.rvi.0000153440.02616.f8
13. Chauhan Y, Al Jabbari O, Abu Saleh WK, Loh T, Ali I, Lumsden A. Open Removal of Penetrating Inferior Vena Cava Filter with Repair of Secondary Aortic Dissection: Case Report. *// Annals of Vascular Surgery.* – 2016. – V. 32. – P. 130.e9-130e12. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.10.033
14. Yeung LY, Hastings GS, Alexander JQ. Endovascular retrieval of inferior vena cava filter penetrating into aorta: an unusual presentation of abdominal pain. *// Vascular and Endovascular Surgery.* – 2010. – V. 44(8). – P. 683-686. DOI: 10.1177/1538574410377020
15. Zelivianskaia A, Boddu P, Samee M. Chronic Abdominal Pain from Inferior Vena Cava Filter Strut Perforation: A Case Report. *// The American Journal of Medicine.* 2016; 129 (3): e5-e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.038
16. Tsekouras N, Whalen RC, Comerota AJ. Lumbar artery pseudoaneurysm in a patient with inferior vena cava filter and history of strenuous physical exercise. *// Journal of Vascular Surgery.* – 2015. V. 61(3). – P.796-799. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.09.057
17. Skeik N, McEachen JC, Stockland AH, Wennberg PW, Shepherd RF, Shields RC, Andrews JC. Lumbar artery pseudoaneurysm caused by a Gunther Tulip inferior vena cava filter. *// Vascular and Endovascular Surgery.* – 2011. – V. 45(8). – P.756-760. DOI: 10.1177/1538574411419373
18. Amole AO, Kathuria MK, Ozkan OS, Gill AS, Ozkan EO. Lumbar artery laceration with retroperitoneal hematoma after placement of a G-2 inferior vena cava filter. *// Cardiovascular and Interventional Radiology.* – 2008. – V. 31(6). – P.1257-1259. DOI: 10.1007/s00270-008-9365-x
19. Saleh Y, AlMaghraby A, Haggag A, Hammad B. An inferior vena cava filter causing perforation with all six legs. *// Eur Heart J.* – 2016. – V. 37(2). – P.163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv267
20. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, Bhanu SB, Avrin DE, Gordon RL, Kerlan RK. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Günther Tulip and Celect retrievable filters. *// Cardiovascular and Interventional Radiology.* – 2012. – V.35(2). – P.299-308. DOI: 10.1007/s00270-011-0151-9
21. Laborda A, Lostale F, Rodriguez JB, Bielsa MA, Martinez MA, Serrano C, Fernandez R, De Gregorio MA. Laparoscopic demonstration of vena cava wall penetration by inferior vena cava filters in an ovine model. *// Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2011. – V. 22(6). – P. 851-856. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.12.042
22. Mc Loney ED, Krishnasamy VP, Castle JC, Yang X, Guy G. Complications of Celect, Günther tulip, and Greenfield inferior vena cava filters on CT follow-up: a single-institution experience. *// Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2013. – V.24(11). – P. 1723-1729. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.07.023
23. Ho KM, Tan JA, Burrell M, Rao S, Misur P. Venous thrombotic, thromboembolic, and mechanical complications after retrievable inferior vena cava filters for major trauma. *// British Journal of Anaesthesia.* – 2015. – V.114(1). – P. 63-69. DOI 10.1093/bja/aeu195
24. Putterman D, Niman D, Cohen G. Aortic pseudoaneurysm after penetration by a Simon nitinol inferior vena cava filter. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2005; 16 (4):535-538. DOI: 10.1097 / 01.rvi.0000153440.02616.f8
25. Chauhan Y, Al Jabbari O, Abu Saleh WK, Loh T, Ali I, Lumsden A. Open Removal of Penetrating Inferior Vena Cava Filter with Repair of Secondary Aortic Dissection: Case Report. *Annals of Vascular Surgery.* 2016;32:130.e9-130e12. DOI: 10.1016 / j.avsg.2015.10.033
26. Yeung LY, Hastings GS, Alexander JQ. Endovascular retrieval of inferior vena cava filter, penetrating into aorta: an unusual presentation of abdominal pain. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2010; 44 (8): 683-686. DOI: 10.1177 / 1538574410377020
27. Zelivianskaia A, Boddu P, Samee M. Chronic Abdominal Pain from Inferior Vena Cava Filter Strut Perforation: A Case Report. *The American Journal of Medicine.* 2016; 129 (3): e5-e7. DOI: 10.1016 / j.amjmed.2015.10.038
28. Tsekouras N, Whalen RC, Comerota AJ. Lumbar artery pseudoaneurysm in a patient with inferior vena cava filter and history of strenuous physical exercise. *Journal of Vascular Surgery.* 2015; 61 (3): 796-799. DOI: 10.1016 / j.jvs.2013.09.057
29. Skeik N, McEachen JC, Stockland AH, Wennberg PW, Shepherd RF, Shields RC, Andrews JC. Lumbar artery pseudoaneurysm caused by a Gunther Tulip inferior vena cava filter. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2011; 45(8): 756-760. DOI: 10.1177 / 1538574411419373
30. Amole AO, Kathuria MK, Ozkan OS, Gill AS, Ozkan EO. Lumbar artery laceration with retroperitoneal hematoma after placement of a G-2 inferior vena cava filter. *Cardiovascular and Interventional Radiology.* 2008; 31(6): 1257-1259. DOI: 10.1007 / s00270-008-9365-x
31. Saleh Y, AlMaghraby A, Haggag A, Hammad B. An inferior vena cava filter causing perforation with all six legs. *Eur Heart J.* 2016; 37(2): 163. DOI: 10.1093 / eurheartj / ehv267
32. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, Bhanu SB, Avrin DE, Gordon RL, Kerlan RK. Perforation of the IVC: rule rather than exception for longer indwelling times for the Günther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovascular and Interventional Radiology.* 2012; 35(2): 299-308. DOI: 10.1007 / s00270-011-0151-9
33. Laborda A, Lostale F, Rodriguez JB, Bielsa MA, Martinez MA, Serrano C, Fernandez R, De Gregorio MA. Laparoscopic demonstration of vena cava wall penetration by inferior vena cava filters in an ovine model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2011; 22(6): 851-856. DOI: 10.1016 / j.jvir.2010.12.042
34. Mc Loney ED, Krishnasamy VP, Castle JC, Yang X, Guy G. Complications of Celect, Günther tulip, and Greenfield inferior vena cava filters on CT follow-up: a single-institution experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013; 24(11): 1723-1729. DOI: 10.1016 / j.jvir.2013.07.023
35. Ho KM, Tan JA, Burrell M, Rao S, Misur P. Venous thrombotic, thromboembolic, and mechanical complications after retrievable inferior vena cava filters for major trauma. *British Journal of Anaesthesia.* 2015; 114(1): 63-69. DOI: 10.1093 / bja / aeu195
36. Deso SE, Idakoji IA, Kuo WT. Evidence-Based Evaluation of Inferior Vena Cava Filter Complications Based on Filter Type. *Seminars in Interventional Radiology.* 2016; 33(2): 93-100. DOI: 10.1055 / s-0036-1583208
37. Laborda A, Lostale F, Rodriguez JB, Bielsa MA, Martinez MA, Serrano C, Fernandez R, De Gregorio MA. Laparoscopic demonstration of vena cava wall penetration by inferior vena cava filters in an ovine model. *Journal of Vascular and*

24. Deso SE, Idakoji IA, Kuo WT. Evidence-Based Evaluation of Inferior Vena Cava Filter Complications Based on Filter Type. // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2016. – V. 33(2). – P. 93-100. DOI: 10.1055/s-0036-1583208
25. Laborda A, Lostale F, Rodriguez JB, Bielsa MA, Martinez MA, Serrano C, Fernandez R, De Gregorio MA. Laparoscopic demonstration of vena cava wall penetration by inferior vena cava filters in an ovine model. // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2011. – V.22(6). – P. 851-856. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.12.042
26. Starok MS, Common AA. Follow-up after insertion of Bird's Nest inferior vena caval filters. // *Canadian Association of Radiologists Journal*. – 1996. – V. 47(3). – P.189-194.
27. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Колосов Ю.Н. Чрезбрюшинное удаление каво-фильтра из нижней полой вены. // *Флебология*. – 2012. – V. 6(4). – P. 55-57.
28. Reed NR, Gloviczki P, Stockland AH, McBane RD. Open surgical removal of a tilted and dislodged inferior vena cava filter through a lumbar branch without cavotomy. // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2013. – V. 1(3). – P. 304-308. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.10.058
29. Benrashid E, Adkar SS, Bennett KM, Zani S, Cox MW. Total laparoscopic retrieval of inferior vena cava filter. // *SAGE Open Medical Case Reports*. – 2015. – V.3. – 2050313X15597356. DOI: 10.1177/2050313X15597356
30. Чарышкин А.Л., Глущенко Л.В., Чвалун С.Н., Седуш Н.С. Первые результаты исследования саморастворимого каво-фильтра. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2014. – V. (10). – P. 21-24.
- Interventional Radiology*. 2011; 22 (6): 851-856. DOI: 10.1016 / j.jvir.2010.12.042
26. Starok MS, Common AA. Follow-up after insertion of Bird's Nest inferior vena caval filters. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 1996; 47(3): 189-194.
27. Kirienko AI, Andriyashkin VV, Kolosov Yu.N. Extraperitoneal removal of the cava filter from the inferior vena cava. *Phlebology*. 2012; 6 (4): 55-57.
28. Reed NR, Gloviczki P, Stockland AH, McBane RD. Open surgical removal of a tilted and dislodged inferior vena cava filter through a lumbar branch without cavotomy. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013;1(3): 304-308. DOI: 10.1016 / j.jvsv.2012.10.058
29. Benrashid E, Adkar SS, Bennett KM, Zani S, Cox MW. Total laparoscopic retrieval of inferior vena cava filter. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2015; 3. - 2050313X15597356. DOI: 10.1177 / 2050313X15597356
30. Charyshkin AL, Glushchenko LV, Chvalun SN, Sedush NS The first results of a self-dissolving filter. *Surgery. Journal of them. N.I. Pirogov*. 2014;(10): 21-24.

Информация об авторе

Александр Иванович Кириенко, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры факультетской хирургии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCIDID: 0000-0002-6997-4415

Вячеслав Валентинович Андрияшкин, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Владимир Васильевич Иванов, ассистент кафедры факультетской хирургии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Information about the author

Alexander I. Kirienko, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery № 1 of the RNIMU him. N.I. Pirogov.

Vyacheslav V. Andriyashkin, MD, Professor of the Department of Faculty Surgery № 1 RNIMU them. N.I. Pirogov.

Vladimir V. Ivanov, Assistant of the Department of Faculty Surgery № 1 RNIMU him. N.I. Pirogov.

Получено / Received: 17.09.2018

Принято к печати / Accepted: 10.10.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-001.18:001.4+616.348/35-006.6

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-49-56

Влияние коморбидной патологии на эффективность лапароскопических операций при хирургическом лечении больных с метастатическим раком толстой кишки

В.Е. Колесников¹, Д.В. Бурцев²¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия²Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определить влияние исходной коморбидной отягощенности у больных метастатическим раком толстой кишки (РТК) и резектабельными метастазами в печени на развитие послеоперационных осложнений в зависимости от использования лапароскопических или стандартных открытых операций. **Материалы и методы:** в исследование были включены 311 пациентов с верифицированным метастатическим РТК Т3-4N1-2M1 и резектабельными метастазами в печени. В зависимости от организации хирургического лечения пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=161) осуществляли лапароскопические оперативные вмешательства, в контрольную группу (n=150) были включены больные с той же патологией, перенесшие традиционные открытые операции. Коморбидную отягощенность оценивали по индексу коморбидности Чарльсона, риску сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману, скорректированному индексу Lee. Влияние коморбидности на послеоперационные осложнения изучали по методу построения таблиц сопряженности. **Результаты:** у больных метастатическим РТК при IV классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и высоком сердечно-сосудистом риске по индексу Lee открытые хирургические вмешательства имели преимущество перед лапароскопическими ввиду ограничения риска развития жизнеугрожающей сердечно-легочной патологии. При I-III классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и низком, а также промежуточном сердечно-сосудистом риске по Lee проведение лапароскопических операций не сопровождалось усилением риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме традиционных преимуществ по малой травматичности, наблюдалось снижение осложнений, связанных с удалением онкологического препарата, а также инфекционных раневых осложнений в месте оперативного вмешательства. **Заключение:** при решении вопроса о целесообразности проведения лапароскопических вмешательств у больных метастатическим РТК и резектабельными метастазами в печени необходимо до операции оценить коморбидную отягощенность по индексу Гольдмана и Lee.

Ключевые слова: рак толстой кишки, метастазы в печень, коморбидность, послеоперационные осложнения, лапароскопические операции.

Для цитирования: Колесников В.Е., Бурцев Д.В. Влияние коморбидной патологии на эффективность лапароскопических операций при хирургическом лечении больных с метастатическим раком толстой кишки. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):49-56. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-49-56

Контакты: Колесников Владимир Евгеньевич, kolaksay@yandex.ru.

Influence of comorbide pathology on the efficiency of laparoscopic operations in surgical treatment of patients with metastatic colorectal cancer

V.E. Kolesnikov¹, D.V. Burcev²¹Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia²Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to determine the effect of the initial comorbid burden in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) and resectable liver metastases on the development of postoperative complications, depending on the use of laparoscopic or standard open operations. **Materials and Methods:** the study included 311 patients with verified metastatic CRC T3-4N1-2M1 and resectable metastases in the liver. Depending on the organization of the surgical treatment, the patients were divided into two groups: the main group (n=161) performed laparoscopic surgical interventions and a control group (n=150) of patients with the same pathology who underwent traditional open operations. The comorbidity was assessed by the Charlins comorbidity index, the risk of cardiovascular complications according to Goldman, the adjusted Lee index. The effect of comorbidity on postoperative complications was studied by the method of constructing conjugacy tables. **Results:** in patients with metastatic RTC in class IV of the risk of cardiovascular complications according to Goldman and high cardiovascular risk in the Lee index, open surgical interventions had an advantage over laparoscopic surgery because of the risk of life-threatening cardiopulmonary pathology. In

the I-III class of the risk of cardiovascular complications according to Goldman and low, as well as intermediate cardiovascular risk in Lee, the laparoscopic operations were not accompanied by an increased risk of postoperative cardiovascular complications and were accompanied, in addition to the traditional advantages of minor trauma, by reducing the complications associated with removal oncological drug, as well as infectious wound complications in the place of surgical intervention. Conclusion: when deciding whether to perform laparoscopic interventions in patients with metastatic CRC and resectable metastases in the liver, it is necessary to assess the comorbid load on the Goldman and Lee index before the operation.

Key words: colorectal cancer, metastasis to the liver, comorbidity, postoperative complications, laparoscopic operations.

For citation: Kolesnikov V.E., Burcev D.V. Influence of comorbide pathology on the efficiency of laparoscopic operations in surgical treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):49-56. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-49-56

Corresponding author: Vladimir E. Kolesnikov, kolaksay@yandex.ru.

Введение

В последние годы давно сложившаяся тенденция роста заболеваемости раком толстой кишки (РТК) по скорости ежегодного прироста пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки во всем мире не изменяется. Ежегодная заболеваемость РТК в России составляет свыше 50 тыс. человек. В структуре смертности от онкологических заболеваний в Российской Федерации РТК занимает второе место [1].

При хирургическом лечении РТК лапароскопические операции имеют ряд преимуществ перед открытыми операциями не только в более быстрой реабилитации пациентов из-за малой травматичности, но и в возможности, а также тщательности диссекции и гемостаза в труднодоступных отделах живота [1-4]. Лапароскопические операции, в отличие от открытых хирургических вмешательств, имеют преимущества, состоящие в ограниченной выраженности болевого послеоперационного синдрома, геморрагических осложнений, сокращении времени социальной и физической реабилитации пациента, длительности пребывания пациентов в больнице [5]. Техническое совершенствование оборудования и хирургических инструментов для лапароскопических операций, видеотехнического сопровождения значительно упрочили место эндоскопических миниинвазивных вмешательств при хирургическом лечении РТК [2]. Однако при лапароскопических операциях существуют и отрицательные моменты, обусловленные наложением пневмоперитонеума, что сопровождается возможностью развития сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений и других отклонений жизненно важных функциональных систем организма [6]. Наличие у больных сопутствующих заболеваний являются отягощающим обстоятельством исхода лапароскопического хирургического вмешательства. Так, у пациентов при хирургических вмешательствах на толстой кишке при отсутствии ИБС частота сердечно-сосудистых осложнений в ранний послеоперационный период составляла менее 1 %, а при наличии ИБС — 20-40 % ввиду развития периоперационного ограничения коронарного кровотока и ишемии миокарда [7]. У пациентов при инфаркте миокарда на госпитальном этапе послеоперационного периода летальный исход развивался в 30-50 % с последующим снижением выживаемости пациентов в отдаленном периоде [7].

Целью исследования — определить влияние исходной коморбидной отягощенности у больных метастатическим

РТК и резектабельными метастазами в печени на развитие послеоперационных осложнений в зависимости от использования лапароскопических или стандартных открытых операций.

Материал и методы

В исследование были включены 311 пациентов с верифицированным метастатическим раком толстой кишки (РТК) $T_{3-4}N_{1-2}M_1$ и резектабельными метастазами в печени. В зависимости от организации хирургического лечения пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=161) осуществляли лапароскопические оперативные вмешательства, в контрольную группу (n=150) были включены больные с той же патологией, перенесшие традиционные открытые операции. После операции предпринимали химиотерапевтическое воздействие. Первичная опухоль локализовалась в основной группе: в прямой кишке — у 72 (44,7 %), в сигмовидной кишке — у 35 (21,7 %), в правой половине ободочной кишки — у 27 (16,8 %), в левой половине ободочной кишки — у 18 (11,1 %), в поперечно-ободочной кишке — у 9 (5,6 %) больных. В контрольной группе локализация первичной злокачественной опухоли была следующей: в прямой кишке — у 68 (45,3 %), в сигмовидной кишке — у 33 (22 %), в правой половине ободочной кишки — у 28 (18,7 %), в левой половине ободочной кишки — у 21 (14 %) больного.

По объему вмешательства выполняли радикальные операции (удаление первичного опухолевого очага и всех отдаленных метастазов), паллиативные, включающие частичную опухолевую редукцию (удаление первичного опухолевого очага и части отдаленных метастазов) и симптоматические операции (обходные анастомозы, стомы). Радикальные операции у больных метастатическим РТК многие авторы относят к циторедуктивным в полном объеме (R0), подчеркивая системность поражения и отсутствия возможности радикального освобождения организма от опухоли.

В основной группе наблюдали 72 мужчины (44,7 %) и 89 женщин (55,3 %), всего — 161 человек. В контрольной группе мужчин было 68 (45,3 %), 82 женщины (54,7 %), всего — 150 человек. Возраст больных в основной группе составил 46-74 лет (в среднем, $66,5 \pm 1,9$ лет). В контрольной группе возраст пациентов составил 48-75 лет (в среднем, $67,2 \pm 1,7$ год). Различия по полу и возрасту между двумя группами отсутствовали.

Для объективизации влияния коморбидности на прогноз и развитие послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп рассчитывали индекс коморбидности Чарльсона, оценивали риск сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману, сердечно-сосудистый риск по скорректированному индексу Lee [8].

При расчете индекса Чарльсона проводили ранжирование возраста и наличия сопутствующих заболеваний по специальной бальной системе. При этом, после сорокалетнего рубежа каждые 10 лет жизни прибавляли пациенту 1 балл. Далее баллы суммировались. Индекс Чарльсона до 3 баллов соответствовал низкому риску госпитальных послеоперационных осложнений, сумма баллов от 3 до 6 — умеренному, от 7 до 9 баллов — высокому и более 9 баллов — очень высокому риску.

На первом этапе оценки индекса Гольдмана у пациентов по шкале ранжировали возраст, анамнестические особенности, характеристики объективного статуса, заключение ЭКГ, тип оперативного вмешательства. Далее баллы суммировали и формировали заключение о степени риска: I класс риска (0-5 баллов) соответствовал вероятности осложнений 1-7 %, II класс риска (6-12 баллов) — 7-11 %, III класс риска (13-25 баллов) — 14-38%, IV (более 25 баллов) — 30-100 %.

Методика расчета индекса коморбидности Lee заключалась в оценке наличия или отсутствия 6 параметров: хирургической операции высокого риска, ишемических изменений миокарда, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни мозга и других цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета 1 типа, повышения креатинина сыворотки крови более 2,0 мг/дл. После суммирования баллов оценивали степень риска как очень низкую при 0 баллов (вероятность осложнений 0,4%). 1 балл соответствовал низкой степени риска и вероятности осложнений 0,9%, 2 балла — промежуточной степени риска

и вероятности осложнений 6,6% и 3 балла и более — высокой степени риска с вероятностью осложнений 11%.

Изучение сопряжения признаков между собой проводили методом построения таблиц сопряженности с расчетом коэффициента взаимной сопряженности Пирсона χ^2 с непараметрической поправкой Мантеля-Хэнзеля (M-L Chi-square) на правдоподобие. Оценку статистической значимости сопряжения и выраженность влияния предикторов на признак анализировали по коэффициенту взаимной сопряженности Крамера-Чупрова, нормированному значению коэффициента Пирсона. При статистическом анализе использовали программу Statistica 12 (StatSoft, США).

Результаты

Частота послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп отражена в табл. 1.

Общее число послеоперационных осложнений в основной группе составило 34 (21,1 %), а в контрольной группе — 22 (14,7 %), что статистически значимо не отличалось между группами ($p>0,05$). В основной группе, по сравнению с контрольной группой, число осложнений, связанные с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и дыхательной системы (12,54 % против 2,7 %, $p=0,001$) и тромбгеморрагических осложнений (7,5 % против 2,7 %, $p=0,05$), было выше. Частота осложнений, связанных с удалением онкологического препарата, а также инфекционные раневые осложнения в месте вмешательства были, напротив, выше в контрольной группе.

Благодаря методам доказательной медицины было доказано, что у больных метастатическим РТК при выполнении лапароскопических операций в основной группе по сравнению с традиционными открытыми операциями в контрольной группе относительный риск (ОР) ослож-

Таблица/ Table 1.

Частота послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп
The frequency of postoperative complications in patients of the main and control groups

Показатель/Index	Основная группа/ Core group (n=161)		Контрольная группа/ Control group (n=150)		p
	Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%	
Госпитальные осложнения/ Hospital complications	34	21,1	22	14,7	0,14
Осложнения, связанные с сердечно-сосудистой и дыхательной системой/ Complications associated with the cardiovascular and respiratory system	20	12,4	4	2,7	0,001
Тромбгеморрагические осложнения/ Thrombohemorrhagic complications	12	7,5	4	2,7	0,05
Осложнения, связанные с удалением онкологического препарата/ Complications associated with the removal of an oncologic drug	2	1,2	14	9,3	0,001
Инфекционные раневые осложнения в месте вмешательства/ Infectious wound complications at the site of the intervention	1	0,6	7	4,7	0,02

нений, связанных с патологией ССС и дыхательной системы ($OR=4,7$, $p=0,001$), тромбгеморрагических осложнений ($OR=2,8$, $p=0,05$), аритмий ($OR=3,73$, $p=0,07$) был высоким, а осложнений, связанных с раной после хирургического вмешательства, – низким ($OR=0,13$, $p=0,001$) (рис.1). Риск осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы, после выполнения лапароскопических операций имел наиболее высокое значение (рис. 1).

На развитие послеоперационных осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы, после лапароскопических операций у больных основной группы, может влиять не только наличие карбоксиперитонеума, но и сопутствующая патология. В связи с этим обстоятельством, у пациентов основной и контрольной групп в дооперационный период оценивали коморбидную отягощенность.

По индексу Чарльсона в основной и контрольной группах чаще встречалась коморбидная отягощенность умеренной и высокой степени (табл. 2). В основной группе коморбидная отягощенность умеренной степени наблюдалась в 46 %, а высокой степени — в 31,7 %.

В контрольной группе умеренная степень выраженности коморбидной патологии имела место в 38,7 %, а высокая — в 39,3 %. Достоверных межгрупповых различий по коморбидной отягощенности между группами не наблюдалось ($p>0,05$).

Структура риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману у больных основной и контрольной групп представлена в табл. 3.

У пациентов основной и контрольной групп при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману чаще встречался IV класс степени риска с вероятностью осложнений 30-100 %. В контрольной группе частота IV класса степени риска была выше, что можно объяснить тем, что пациентам с аритмиями, выраженными нарушениями сократительной деятельности сердца чаще выполняли открытые операции. Высокой была частота и III класса степени риска: 29,8 % в основной группе и 35,3 % — в контрольной. II класс степени риска осложнений по Гольдману достоверно чаще имел место в основной группе (26,1 % против 8,7 %, $p<0,001$).

При анализе сердечно-сосудистого риска по скорректированному индексу Лее высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов основной (49,7 %) и контрольной (62,7

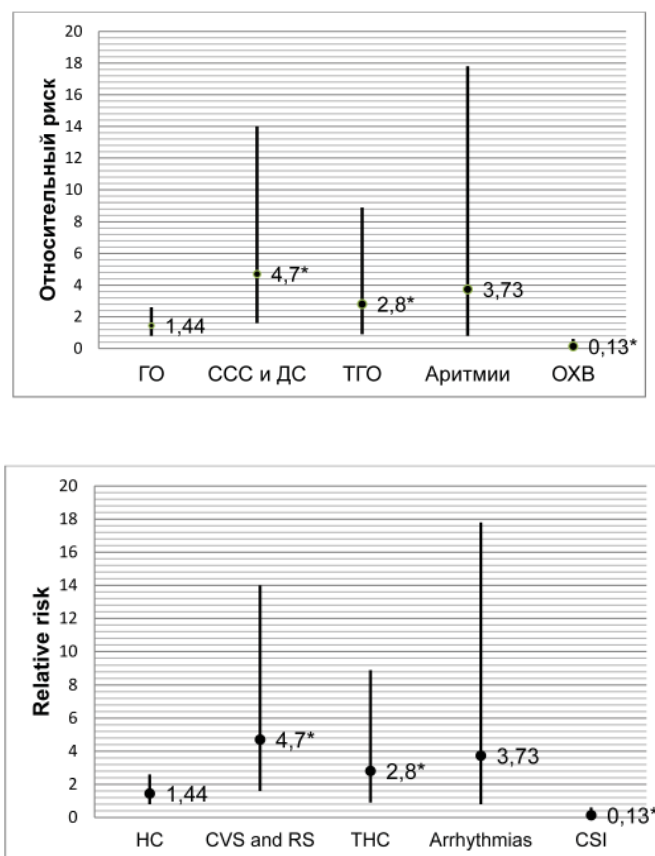


Рисунок 1. Относительный риск и диапазон доверительного интервала госпитальных осложнений (ГО), осложнений, связанных с сердечно-сосудистой и дыхательной системой (ССС и ДС), тромбгеморрагических осложнений (ТГО), аритмических осложнений (Аритмии), осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (ОХВ) у больных основной группы по отношению с контрольной группой. * — достоверное повышение риска при $p<0,05$.

Figure 1. Relative risk and range of the confidential interval of hospital complications (HC), complications associated with the cardiovascular and respiratory system (CVS and RS), thrombohemorrhagic complications (THC), arrhythmic complications (Arrhythmias), complications associated with surgical intervention (CSI) in patients of the main group with respect to the control group. * — significant increase in risk with $p<0,05$.

Таблица/ Table 2

Оценка коморбидной отягощенности у больных основной и контрольной групп по индексу коморбидности Чарльсона***The estimation of comorbid complication in patients of the main and control groups according to the Charlins comorbidity index***

Степень риска/ Degree of risk	Баллы/ Points	Основная группа/ Core group (n=161)		Контрольная группа/ Control group (n=150)		p
		Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%	
Низкий/ Low	0-2	23	14,3	14	9,3	>0,05
Умеренный/ Moderate	3-6	74	46,0	58	38,7	>0,05
Высокий/ Tall	7-9	51	31,7	59	39,3	>0,05
Очень высокий/ Very tall	>9	13	8,0	19	12,7	>0,05

Таблица/ Table 3

Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и Lee у больных основной и контрольной групп***Assessment of the risk of cardiovascular complications according to Goldman and Lee in patients with the main and control groups***

Степень риска/ Degree of risk	Баллы/ Points	Вероятность осложнений/ Probability of complications, %	Основная группа/ Core group (n=161)		Контрольная группа/ Control group (n=150)		P
			Абс./ Abs.	%	Абс./ Abs.	%	
Оценка риска по Гольдману/ Risk assessment by Goldman							
I класс/ I class	0-5	1-7	21	13,0	10	6,7	>0,05
II класс/II class	6-12	7-11	42	26,1	13	8,7	<0,001
III класс/ III class	13-25	14-38	48	29,8	53	35,3	>0,05
IV класс/ IV class	>25	30-100	50	31,1	74	49,3	=0,001
Оценка риска по Lee/ Risk assessment by Lee							
Очень низкий/ Very low	0	0,4	-	-	-	-	-
Низкий/ Low	1	0,9	23	14,3	14	9,3	>0,05
Промежуточный/ Moderate	2	6,6	58	36,0	42	28,0	>0,05
Высокий/ Tall	≥3	11	80	49,7	94	62,7	=0,02

%) групп встречался чаще других. Промежуточный риск наблюдался в 36 % и 28 %, низкий — в 14,3 % и 9,3 % соответственно для больных с лапароскопическим и открытым хирургическим вмешательством.

Результаты анализа сопряжения между развитием послеоперационных осложнений и исходной коморбидной отягощенностью у больных метастатическим даны в табл. 4.

У больных основной группы связь между развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и исходным классом риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману была статистически значимой ($p=0,0004$). У пациентов основной группы сердечно-сосудистые осложнения развивались чаще при высоком исходном классе риска сердечно-сосудистых осложнений. Коэффициент сопряжения Крамера-Чупрова ($=0,42$) отражал умеренную связь между признаками. У больных

контрольной группы связь между развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и исходным классом риска сердечно-сосудистых осложнений отсутствовала (табл. 4). Распределение больных с различным классом риска сердечно-сосудистых осложнений с учетом наличия или отсутствия послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений было сходным ($p=0,64$), коэффициент сопряжения был низким ($=0,10$).

Сходная закономерность была выявлена при использовании для оценки сердечно-сосудистого риска по индексу Lee (табл. 5).

У больных РТК при лапароскопических операциях сердечно-сосудистые осложнения развивались чаще у пациентов с высоким исходным риском сердечно-сосудистых осложнений по Lee (80 % против 45 %) ($p=0,01$). Среди пациентов основной группы, у которых развились послеоперационные сердечно-сосудистые ослож-

нения, низкий риск не встречался, а промежуточный риск наблюдался у 20 % больных. У больных контрольной группы связь между развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и исходным риском сердечно-сосудистых осложнений по Lee отсутствовала.

Сопряжение между развитием всех послеоперационных госпитальных осложнений и исходным риском коморбидной отягощенности как в основной, так и в контрольной группах было статистически значимым ($p < 0,05$). У пациентов двух групп с повышением коморбидной отягощенности увеличивалась вероятность развития госпитальных осложнений. Однако в основной группе сила сопряжения была выше. Так, соответствующий коэффициент сопряжения в основной группе составил 0,61 ($p < 0,0001$), а в контрольной группе 0,35 ($p = 0,001$).

Таким образом, при определении хирургической тактики в отношении больных РТК с отдаленными метастазами ввиду возможного развития сердечно-сосудистых осложнений при лапароскопических операциях в послеоперационный период в план дооперационного клинического обследования необходимо включать оценку коморбидной отягощенности специальными методами. Комплексный подход к оценке исходной коморбидной отягощенности практически значим для хирурга при разработке алгоритма выбора хирургической тактики при лечении больных метастатическим РТК. При IV классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и высоком сердечно-сосудистом риске по скорректированному индексу Lee лапароскопические операции у больных метастатическим РТК не показаны ввиду высокой вероятности развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица/ Table 4

Сопряжение между послеоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями и исходным классом риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману в основной и контрольной группах
The conjugation between postoperative cardiovascular complications and the initial class of risk of cardiovascular complications according to Goldman in the main and control groups

Степень риска/ Degree of risk	Основная группа/ Core group (n=161)		Контрольная группа/ Control group (n=150)	
	Сердечно-сосудистые осложнения/ Cardiovascular complications		Сердечно-сосудистые осложнения/ Cardiovascular complications	
	Есть/There	Нет/No	Есть/There	Нет/No
I класс/ I class	0	21 (15 %)	0	10 (7 %)
II класс/ II class	1 (5 %)	41 (29 %)	1 (25 %)	12 (8 %)
III класс/ III class	5 (25 %)	43 (30 %)	1 (25 %)	52 (36 %)
IV класс/ IV class	14 (70 %)	36 (26 %)	2 (50 %)	72 (49 %)
Итого/ Total	20 (100 %)	141 (100 %)	4 (100 %)	146 (100 %)
$p (\chi^2)$	$p=0,0004 (\chi^2=18,2)$		$p=0,64 (\chi^2=1,7)$	
Коэффициент Крамера-Чупрова/ Coefficient Cramer-Chuprova	0,42		0,10	

Таблица/ Table 5

Сопряжение между послеоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями и исходным сердечно-сосудистым риском по Lee в основной и контрольной группах
Conjugation between postoperative cardiovascular complications and baseline cardiovascular risk in Lee in the main and control groups

Степень риска/ Degree of risk	Основная группа/ Core group (n=161)		Контрольная группа/ Control group (n=150)	
	Сердечно-сосудистые осложнения/ Cardiovascular complications		Сердечно-сосудистые осложнения/ Cardiovascular complications	
	Есть/There	Нет/No	Есть/There	Нет/No
Низкий/ Low	0	23 (16 %)	0	14 (10 %)
Умеренный/ Moderate	4 (20 %)	54 (38 %)	2 (50 %)	40 (27 %)
Высокий/ Tall	16 (80 %)	64 (45 %)	2 (50 %)	92 (63 %)
Итого/ Total	20 (100 %)	141 (100 %)	4 (100 %)	146 (100 %)
$p (\chi^2)$	$p=0,01 (\chi^2=9,1)$		$p=0,55 (\chi^2=1,2)$	
Коэффициент Крамера-Чупрова/ Coefficient Cramer-Chuprova	0,33		0,09	

Обсуждение

При лапароскопических вмешательствах на толстой кишке отрицательные последствия наложения карбокси-перитонеума ввиду поступления углекислого газа в кровоток связаны со сдвигами газового состава крови на фоне повышения давления в брюшной полости. Повышение внутрибрюшного давления ведет к механическому воздействию на сосуды забрюшинного пространства, нарушению не только системного, но и органного кровотока, давлению на диафрагму [6]. При лапароскопических операциях за счет нагнетания давления происходит воздействие на париетальный и висцеральный листок брюшины, компрессия органов брюшной и грудной полости. Проблема внутрибрюшной гипертензии при выполнении лапароскопических вмешательств в настоящее время уделяется пристальное внимание. В норме давление в брюшной полости варьирует от 0 до 5 мм рт. ст. При неосложненных абдоминальных операциях в условиях карбокси-перитонеума внутрибрюшное давление может повышаться до 15 мм рт. ст. Между тем, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность и другие ограничения в функционировании органов и систем могут развиваться даже при умеренном повышении давления брюшной полости до 10 мм рт. ст. [6].

Послеоперационные осложнения сердечно-сосудистой и дыхательной систем в условиях лапароскопических вмешательств в брюшной полости могут развиваться вследствие таких причин, как снижение венозного возврата к сердцу, повышение среднего системного артериального давления и периферического сопротивления току крови, уменьшение ударного выброса сердца и сердечного индекса, снижение остаточной емкости легких ввиду их сдавления при подъеме диафрагмы, увеличения дыхательного мертвого пространства с исходом в гиперкапнию [7]. В конечном итоге могут развиваться дыхательная недостаточность и уменьшение сердечного выброса до критической величины [7].

Обратимость перечисленных изменений в функционировании органов и систем в большинстве случаев не сопровождается возникновением серьезных послеоперационных осложнений [9-10]. Фатальные последствия происходят при сопутствующей сердечной и дыхательной патологии, проявляясь угнетением сердечной деятельности, брадикардией, неуправляемой гипотензией, аритмией, асистолией, развитием рестриктивного легочного синдрома, тромбозом вен и тромбоэмболией легочной артерии [9-10]. Поэтому чрезвычайно важно иметь возможность в дооперационном периоде оценить коморбидную отягощенность больного. Коморбидность — это сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой, совпадающих по времени или являющихся осложнением, возникшим вследствие основного заболевания или его лечения [11-12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк М.И., Анцупова Н.В. Лапароскопические и открытые хирургические операции при осложненном колоректальном раке. // Смоленский медицинский альманах. — 2015. — №1. — С. 62.
2. Сажин В.П., Хубезов Д.А., Пучков К.В., Пучков Д.К., Игнатов И.С., Родимов С.В., Луканин Р.В. Трансанальная

В настоящей работе было установлено, что при IV классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и высокому сердечно-сосудистому риску по скорректированному индексу Lee лапароскопические операции у больных метастатическим РТК сопровождались частым развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Индексы Гольдмана и Lee оказались информативными для хирурга в отношении решения вопроса о хирургической тактике. При IV классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и высокому сердечно-сосудистому риску следует отказаться от лапароскопических операций при повышенном внутрибрюшном давлении в пользу открытых хирургических вмешательств. При I-III классах риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и низкому, а также промежуточному сердечно-сосудистому риску по Lee проведение лапароскопических операций при метастатическом РТК не вело к неблагоприятным жизнеугрожающим последствиям со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также сопровождалось снижением осложнений, связанных с удалением онкологического препарата, а также инфекционных раневых осложнений в месте оперативного вмешательства.

Выводы

При решении вопроса о целесообразности проведения лапароскопических вмешательств у больных метастатическим раком толстой кишки и резектабельными метастазами в печени необходимо до операции оценить коморбидную отягощенность по индексу Гольдмана и Lee.

При IV классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и высокому сердечно-сосудистому риску по индексу Lee открытые хирургические вмешательства у больных метастатическим РТК имеют преимущество перед лапароскопическими ввиду ограничения риска развития жизнеугрожающей сердечно-легочной патологии.

При I-III классе риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману и низкому, а также промежуточному сердечно-сосудистому риску по Lee проведение лапароскопических операций у больных метастатическим РТК не сопровождается усилением риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и сопровождается кроме традиционных преимуществ по малой травматичности снижением осложнений, связанных с удалением онкологического препарата, а также инфекционных раневых осложнений в месте оперативного вмешательства.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Vasyuk M.I., Ancupova N.V. Laparoscopic and open surgical operations with complicated colorectal cancer. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2015;1:62. (in Russ.).
2. Sazhin V.P., Khubezov D.A., Puchkov K.V., Puchkov D.K., Ignatov I.S., Rodimov S.V., Lukanin R.V. Transanal total mesorectumectomy with D3-lymphodissection through

- тотальная мезоректумэктомия с D3-лимфодиссекцией с ассистенцией через единый лапароскопический доступ. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – №9. – С. 88-90. DOI.org/10.17116/hirurgia2017988-90
3. Давыдов М.И., Давыдов М.М., Расулов А.О., Аллахвердиев А.К., Кузьмичев Д.В., Полиновский А.В., Сураева Ю.Э. Симультанное лапароскопическое и торакоскопическое вмешательство при раке прямой кишки с метастазом в легкое (клиническое наблюдение). // *Онкологическая колопроктология*. – 2016. – Т. 6. – №1. – С. 48-56. doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-48-52
 4. Назаров И.В. Единый лапароскопический доступ в колоректальной хирургии. // *Эндоскопическая хирургия*. – 2015. – Т. 21. – №2. – С. 53-58. DOI.org/10.17116/endoskop201521253-58
 5. Хитарьян А.Г., Праздников Э.Н., Глумов Е.Э., Мизиев И.А., Провоторов М.Е., Велиев К.С., Карпова И.О. Использование лапароскопического мануально-ассистированного комбинированного доступа при операциях на левой половине ободочной и на прямой кишке у пациентов со сложной хирургической анатомией. // *Эндоскопическая хирургия*. – 2016. – Т. 22. – №1. – С. 4-11. DOI.org/10.17116/endoskop20162214-11
 6. Хитарьян А.Г., Мизиев И.А., Провоторов М.Е., Велиев К.С., Глумов Е.Э., Ковалев С.А., Абрамянц М.Х., Хубиев С.Т. Применение лапароскопических лифтинговых систем у пациентов с высоким кардиореспираторным риском. // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2016. – Т. 175. – №4. – С. 62-66. DOI.org/10.24884/0042-4625-2016-175-4-62-66
 7. Топузов Р.Э., Манихас Г.М., Топузов Э.Г., Ханевич М.Д., Фридман М.Х., Абдулаев М.А., Ерохина Е.А., Кислицына О.Н. Предиктивные факторы при выборе хирургического лечения колоректального рака лапароскопическим или «открытым» доступом. // *Вопросы онкологии*. – 2017. – Т. 63. – №3. – С. 470-474.
 8. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. – 2013. – Т.1. – № 4. – С.18-26.
 9. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харагезов Д.А., Гречкин Ф.Н. Лапароскопический доступ в хирургии колоректального рака. // *Академический журнал Западной Сибири*. – 2015. – Т. 11. – №5(60). – С.76.
 10. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харагезов Д.А. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке. // *Колопроктология*. 2015. №4(54). С. 19-23.
 11. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: как ее понимать? // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2017. – №2(32). – С.57-64.
 12. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – №5. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25301>. Ссылка активна на 29.09.2018.
 - a single laparoscopic approach. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;9:88-90. (in Russ.). DOI.org/10.17116/hirurgia2017988-90
 3. Davydov M.I., Davydov M.M., Rasulov A.O., Allahverdiev A.K., Kuz'michev D.V., Polynovskij A.V., Suraeva YU.EH. Simultaneous laparoscopic and thoracoscopic intervention in rectal cancer with lung metastasis (clinical observation). *Onkologicheskaya koloproktologiya*. 2016;6(1):48-56. (in Russ.). DOI.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-48-52
 4. Nazarov I.V. Single access laparoscopic colorectal surgery. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2015;21(2):53-58. (in Russ.). DOI.org/10.17116/endoskop201521253-58
 5. Hitaryan A.G., Prazdnikov E.N., Glumov E.E., Miziev I.A., Provotorov M.E., Veliev K.S., Karpova I.O. Laparoscopic hand-assisted combined access in surgeries for left colon and rectum in patients with complex surgical anatomy. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016;22(1):4-11. (in Russ.). DOI.org/10.17116/endoskop20162214-11
 6. Khitar'yan A.G., Miziev I.A., Provotorov M.E., Veliev K.S., Glumov E.E., Kovalev S.A., Abramyan M.K., Khubiev S.T. Application of laparoscopic lifting systems in patients with high cardiorespiratory risk. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2016;175(4):62-66. (In Russ.). DOI.org/10.24884/0042-4625-2016-175-4-62-66
 7. Topuzov R.E., Manihas G.M., Topuzov E.G., Khanevich M.D., Fridman M.H., Abdulaev M.A., Erokhina E.A., Kislytsyna O.N. Predictive factors in the choice of surgical treatment of colorectal cancer laparoscopic or "open" access. *Voprosy onkologii*. 2017;63(3):470-474. (in Russ.).
 8. Samorodskaya I.V., Nikiforova M.A. Terminology and methods of assessment of influence of comorbidity on prognosis and outcomes of treatment. *Byulleten' NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN*. 2013;1(4):18-26. (in Russ.).
 9. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov V.E., Haragezov D.A., Grechkin F.N. Laparoscopic access in the surgery of colorectal cancer. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2015; 11(5): 76. (in Russ.).
 10. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov V.E., Haragezov D.A. Combined laparoscopic surgery in metastatic colorectal cancer. *Koloproktologiya*. 2015; 4 (54): 19-23. (in Russ.).
 11. Naumova L.A., Osipova O.N. Comorbidity: what is it? *Vestnik SurGU. Medicina*. 2017; 2 (32): 57-64. (in Russ.).
 12. Naumova L.A., Osipova O.N. Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 5: (in Russ.). Available from: Accessed on September 29, 2018.

Информация об авторах

Колесников Владимир Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Бурцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., доцент, Главный врач ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Vladimir E. Kolesnikov, Candidate of Medical Sciences, surgeon of the department of abdominal oncology №2 FGBU Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

Dmitry V. Burtsev, PhD, Associate Professor, Head Physician of the GAU of the Rostov Region «Regional Consultative and Diagnostic Center», Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 02.10.2018

Принято к печати / Accepted: 30.10.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 616-097: 612.017.1

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-57-62

Эффективность комплексной терапии у пациентов с а- и гипогаммаглобулинемией

Д.И. Кролевец, Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, А.А. Яковлев, О.А. Баштовая

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

Цель: оценка эффективности применения Полимурамила в комплексной с ВВИГ терапии пациентов с ОВИН и Х-АГГ с недостаточной эффективностью заместительной терапии. **Материалы и методы:** под наблюдением находились 10 пациентов с недостаточной эффективностью заместительной терапии ВВИГ, получающие комплексную терапию ВВИГ и иммуномодулятор Полимурамил в дозе 200 мкг / 0,5 мл № 5 внутримышечно через день. С помощью проточной цитофлюориметрии до начала лечения, сразу после и через 3 месяца оценивали поверхностные и внутриклеточные маркеры клеток врожденного и приобретенного иммунных ответов, содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G- в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов в НСТ-тесте и проводили сравнительный анализ полученных данных. **Результаты:** анализ полученных данных выявил значительное повышение маркеров активации лимфоцитов, что свидетельствует об индукционных свойствах изучаемого иммуномодулятора за счет увеличения активационных потенциалов клеточного звена адаптивного иммунитета у пациентов с ПИД. **Выводы:** у пациентов с генетически опосредованным дефектом гуморального звена на фоне комплексной терапии с применением Полимурамила регистрируется активация врожденного и адаптивного иммунитета, что подтверждается, помимо лабораторных показателей, снижением частоты обострений хронических воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: а-(гипо)гаммаглобулинемия, первичный иммунодефицит, иммуномодулятор.

Для цитирования: Кролевец Д.И., Сизякина Л.П., Андреева И.И., Яковлев А.А., Баштовая О.А. Эффективность комплексной терапии у пациентов с а- и гипогаммаглобулинемией. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):57–62. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-57-62

Контактное лицо: Дарья Игоревна Кролевец, krolevets.darya@gmail.com.

Efficiency of complex therapy in patients with a- and hypogammaglobulinemia

D.I. Krolevets, L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, A.A. Yakovlev, O.A. Bashtovaya

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

Objective: assessment of the effectiveness of the use of Polymuramil in complex with IVIG therapy with patients with CVID and XLA with insufficient replacement therapy. **Materials and methods:** there were 10 patients with insufficient effectiveness of IVIG replacement therapy, receiving complex IVIG therapy and immunomodulator Polymuramil at a dose of 200 µg / 0.5 ml No. 5 intramuscularly every other day, under study. Surface and intracellular markers of cells of the congenital and acquired immune response, serum immunoglobulins of class A, M, G - in the radial immunodiffusion in the Mancini gel, the oxygen-dependent metabolic activity of neutrophils in NST-test were assessed with the help of flow cytometry, before and after 3 months and a comparative analysis of the obtained data was conducted. **Results:** analysis of the data revealed a significant increase in markers of lymphocyte activation, which indicates the induction properties of the studied immunomodulator by increasing the activation potentials of the cellular link of adaptive immunity in patients with primary immunodeficiency. **Summary:** in patients with a genetically mediated defect of the humoral immunity against the background of complex therapy with the use of Polymuramil, the activation of congenital and adaptive immunity is registered, which is confirmed, in addition to laboratory indexes, by a decrease in the frequency of exacerbations of chronic inflammatory diseases.

Key words: a-(hypo)gammaglobulinemia, primary immunodeficiency, immunomodulator, cellular immunity.

For citation: Krolevets D.I., Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Yakovlev A.A., Bashtovaya O.A. Efficiency of complex therapy in patients with a- and hypogammaglobulinemia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):57–62. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-57-62

Corresponding author: Darya I. Krolevets, krolevets.darya@gmail.com.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) — многочисленная группа генетически обусловленных заболеваний, приводящих к нарушению каскада иммунных реакций и последующей восприимчивостью к инфекциям, предрасположенностью к развитию аутоиммунной и лимфопролиферативной патологии [1]. Эти заболевания характеризуются ранним началом и хронизацией процесса, торпидностью к традиционным методам лечения и необходимостью проведения иммунореабилитации в течение всей жизни [2].

По данным Европейского общества по ПИД (ESID), иммунодефицитные состояния с нарушением продукции антител — наиболее часто встречающаяся патология, которая составляет более 50 % от общего количества генетически обусловленных иммунодефицитов [3]. Из них наиболее распространенные нозологии — общеварибельная иммунная недостаточность (ОВИН) и X-сцепленная агаммаглобулинемия (Х-АГГ). Клинически для пациентов с этими диагнозами характерны рецидивирующее течение хронических инфекционных заболеваний, таких как отиты, синуситы, бронхиты, пиелонефриты с частотой обострений до 8-10 раз в год, а также патология ЖКТ, суставной синдром, васкулиты, дерматиты [4]. В случае отсутствия адекватно подобранной терапии заболевания могут осложняться тяжелыми и затяжными вариантами течения. Золотым стандартом лечения пациентов с ПИД гуморального звена является регулярное применение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) в поддерживающей дозе [5]. Однако при недостаточной эффективности ВВИГ и развитии обострений хронических воспалительных заболеваний для профилактики осложнений показано применение антибактериальных препаратов [6]. Учитывая достаточно высокую частоту обострений и необходимость продолжительного применения антибиотиков, актуальным является поиск альтернативных методов поддержания более длительной ремиссии у пациентов с недостаточной эффективностью заместительной терапии ПИД гуморального звена [7]. Учитывая, что в отсутствии или при снижении функции гуморального звена иммунной системы неизбежны существенные компенсаторные изменения в клеточном, одним из вариантов стабилизации состояния пациентов может быть воздействие на функциональную активность и адаптивные возможности клеточного звена. С этой целью возможно применение иммуномодуляторов, в частности, Полимурамила, который, являясь активатором врожденного звена иммунной системы, стимулирует бактерицидную активность лейкоцитов, выработку цитокинов и хемокинов макрофагами и дендритными клетками, повышает функциональную активность естественных киллеров [8].

Цель исследования — оценка эффективности применения Полимурамила в комплексной терапии с ВВИГ у пациентов с ОВИН и Х-АГГ с недостаточной эффективностью заместительной терапии ВВИГ.

Материалы и методы

На базе НИИ Клинической иммунологии РостГМУ под наблюдением находятся 25 пациентов, из которых

у 10 человек, несмотря на постоянную заместительную терапию ВВИГ, высокая частота рецидивов обострений хронических заболеваний. Критериями включения являлись подтвержденный диагноз первичного иммунодефицита, продолжительность заместительной терапии ВВИГ в дозе 0,4 г/кг веса пациента до начала исследования, минимум, в течение года, достижение нормального претрансфузионного уровня сывороточного IgG более 5 г/л в течение последних 3-х месяцев. Для подтверждения недостаточной эффективности стандартного лечения проводился анализ предоставленной медицинской документации, данные объективных осмотров, результаты оценок иммунного статуса. Лечение оценивали как недостаточно эффективное в случае, если частота обострений хронических заболеваний в течение года превышала 5 раз, что в два раза больше нормальных показателей заболеваемости в популяции.

Пациентам, помимо общепринятой терапии ВВИГ, назначали Полимурамил в дозе 200 мкг / 0,5 мл № 5 внутримышечно через день. До начала комплексной терапии, сразу после и через 3 месяца проводили оценку иммунного статуса. Обследование включало фенотипический анализ иммунокомпетентных клеток, в том числе определение внутриклеточного содержания Гранзима В, экспрессии HLA DR, TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови методом иммунофлуоресценции с учетом результатов на проточном лазерном цитофлуориметре «FC 500» (Becton Coulter, США) с использованием соответствующих моноклональных антител. Кислород-зависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G — в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Сравнение средних уровней в группах проводилось с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Проведенный клинический анализ состояния наблюдаемых пациентов показал, что в течение трех месяцев после начала курса комплексной терапии обострения хронических воспалительных заболеваний обнаружены только у 3 из 10 человек, тогда как до его проведения они отмечались у 8 из 10 пациентов. У одного пациента обнаружено обострение пиелонефрита, купируемое антибактериальной терапией в течение 7 дней, у двух других отмечены обострения хронического бронхита, тогда как до начала комплексной терапии у 8 из 10 пациентов отмечались обострения хронического бронхита с продолжительным применением антибиотиков (14 ± 4 дня).

Так, например, у пациентки Б. в течение трех месяцев до начала комплексной терапии каждый месяц регистрировалось обострение бронхита с необходимостью применения антибиотиков в течение, минимум, 10 дней, кроме того, она предъявляла жалобы на боли при мочеиспускании и повышение температуры, не сопровождающиеся

другими клиническими симптомами. Таким образом, до начала комплексного лечения у нее зарегистрированы 4 обострения хронических заболеваний. В течение последующих трех месяцев на фоне комплексной терапии при клинических осмотрах регистрировались единичные хрипы в легких, остальные показатели в пределах нормы, состояние удовлетворительное. За это время единожды обращалась к врачу урологу с жалобами на боли при мочеиспускании, обострение было купировано однократным применением антибиотика и курсом диуретического средства растительного происхождения.

При сравнительной оценке результатов иммунологического тестирования до начала терапии и сразу после курса Полимурамила значительных отличий в показателях как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа не выявлено (табл. 1). При сравнении результатов исследования до начала комплексной терапии и через три месяца после нее выявлены изменения в показателях маркеров поздней активации Т-лимфоцитов: существенное увеличение количества CD3+HLA DR+-лимфоцитов ($19\% \pm 4.06\%$) по отношению к исходному уровню ($7.01\% \pm 1.07\%$) (табл. 1, рис. 1) и CD8+HLA DR+-клеток ($18.9\% \pm 4.04\%$), что значительно выше стартовых показателей ($6.3\% \pm 1.17\%$) (табл. 1, рис. 2). Кроме того, в моноци-

тарном звене через 3 месяца после применения препарата определяется рост экспрессии TLR 4 от $21.2\% \pm 2.3\%$ до $43.7\% \pm 3.81\%$ (табл. 1, рис. 3). Также отмечается снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов на фоне комплексной терапии до 20 ± 6.21 у.е. по сравнению с исходным содержанием (38.1 ± 7.85 у.е.) (табл. 1, рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, оценка клинических проявлений у пациентов с а(гипо)гаммаглобулинемией на фоне комплексного лечения показала, что частота обострений хронических воспалительных заболеваний после применения препарата значительно сократилась, а клиническая симптоматика обострений характеризовалась менее выраженной тяжестью течения, что определяется увеличением качественных характеристик клеточного звена иммунного ответа. Анализ полученных данных выявил значительное повышение маркеров активации лимфоцитов, что свидетельствует об индукционных свойствах изучаемого иммуномодулятора за счет увеличения активационных потенциалов клеточного звена адаптивного иммунитета у пациентов с ПИД. Помимо этого, стабилизация состояния пациентов может быть связана с опре-

Таблица/ Table 1.

Сравнительная характеристика параметров иммунной системы пациентов с Х-АГГ и ОВИН до начала комплексного лечения, по окончании и через 3 месяца после курса Полимурамила
Comparative characteristics of the parameters of the immune system of patients with XLA and CVID before the beginning of complex treatment, at the end and 3 months after the course of Polymuramil

	До терапии <i>Before therapies</i>	По окончании курса <i>At the end of course</i>	Через 3 месяца после курса <i>3 months after the course</i>
CD3+	80.9 ± 2.4	82 ± 3.12	80 ± 2.06
CD3+HLA DR+, %	7.01 ± 1.07	4 ± 2.19	$19 \pm 4.06^*$
CD4+, %	35 ± 3.35	36.9 ± 4.23	34.7 ± 3.59
CD4+CD25, %	2.73 ± 0.62	2.82 ± 0.7	2.56 ± 0.3
CD4+CD25+Foxp3+, %	1.63 ± 0.33	1.69 ± 0.62	1.41 ± 0.18
CD8+, %	44.9 ± 3.74	48.2 ± 5.18	44.2 ± 4.06
CD8+Gr+, %	34.1 ± 5.39	20.2 ± 5.66	28.2 ± 3.66
CD8+HLA DR+, %	6.3 ± 1.17	3.9 ± 2.04	$18.9 \pm 4.04^*$
CD16+, %	9.7 ± 1.72	8.3 ± 2.19	9.3 ± 1.69
CD16+GR+, %	8.1 ± 1.8	8.5 ± 2.37	6.7 ± 1.37
CD14+HLA DR+, %	68.5 ± 6.37	58.5 ± 7.16	68.5 ± 5.66
TLR 2, %	75 ± 4.09	73.7 ± 3.64	75.7 ± 4.78
TLR 4, %	21.2 ± 2.3	32.7 ± 3.81	$43.7 \pm 3.81^*$
ЦИК	38.1 ± 7.85	30 ± 8.21	$20 \pm 6.21^*$
IgA	0.36 ± 0.23	0.43 ± 0.23	0.33 ± 0.23
IgM	0.84 ± 0.057	0.9 ± 0.08	1.02 ± 0.065
IgG	8.27 ± 0.93	7.4 ± 1.13	7.4 ± 1.13
НСТсп	98.2 ± 3.3	100 ± 4.32	103 ± 3.42
Кст	1.58 ± 0.036	1.56 ± 0.019	1.57 ± 0.026

*Примечание: статистически достоверные отличия при $p < 0.05$.

*Note: statistically significant differences at $p < 0.05$.

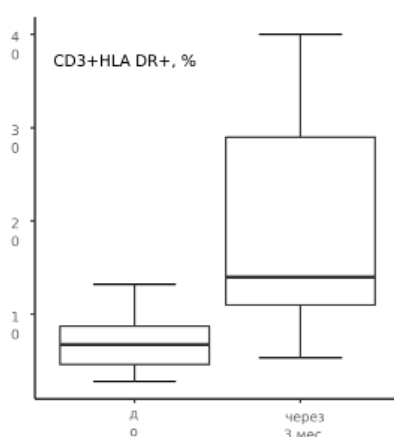


Рисунок 1. Уровень CD3+HLA DR+-лимфоцитов, % до начала комплексной терапии и через 3 месяца после курса Полимурамила.

Figure 1. CD3+HLA DR+lymphocytes level, % before the beginning of the complex therapy and 3 months after the course of Polymuramil.

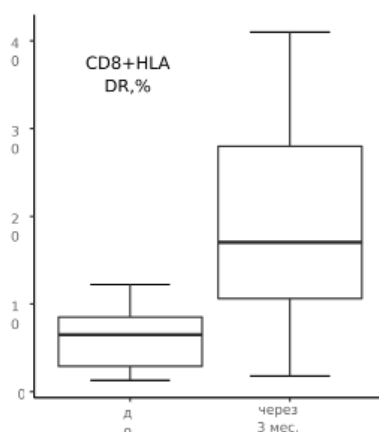


Рисунок 2. Уровень CD8+HLA DR+-лимфоцитов, % до начала комплексной терапии и через 3 месяца после курса Полимурамила.

Figure 2. CD8+HLA DR+lymphocytes level, % before the start of complex therapy and 3 months after the course of Polymuramil.

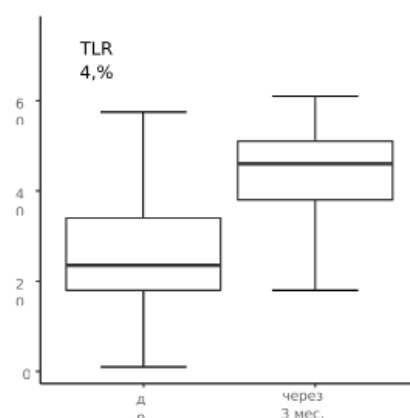


Рисунок 3. Уровень CD14+284+-моноцитов, % до начала комплексной терапии и через 3 месяца после курса Полимурамила.

Figure 3. The level of CD14+284+-monocytes, % before the start of complex therapy and 3 months after the course of Polymuramil.

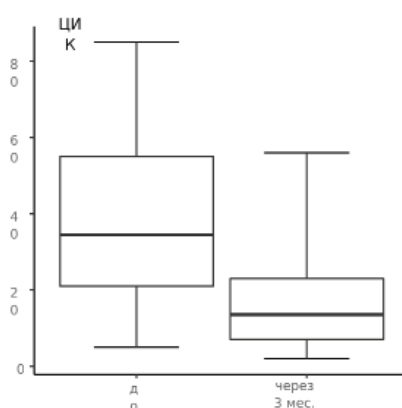


Рисунок 4. Уровень циркулирующих иммунных комплексов, (у.е.) до начала комплексной терапии и через 3 месяца после курса Полимурамила.

Figure 4. The level of circulating immune complexes, before the beginning of complex therapy and 3 months after the course of Polymuramil.

деляемым выраженным снижением циркулирующих иммунных комплексов, что косвенно отражает усиление элиминационных возможностей иммунной системы. Это заключение подтверждает и значительное увеличение экспрессии TLR4 на моноцитах, что свидетельствует об активации функций фагоцитарного звена.

В заключение стоит отметить, что у пациентов с генетически опосредованным дефектом гуморального звена на фоне комплексной терапии с применением Полиму-

рамила регистрируется активация врожденного и адаптивного иммунитета, что подтверждается снижением частоты обострений хронических воспалительных заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство: краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Компенсаторные реакции иммунной системы при дефекте синтеза антител – агаммаглобулинемии // *Российский аллергологический журнал*. – 2016. – №2. – С.15-18.
3. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies // *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):129–143. DOI:10.1007/s10875-017-0465-8
4. Abbott J. K., Gelfand E. W. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment // *Immunology and Allergy Clinics*. 2015;35(4):637–658. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.009
5. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Мартынова И.А. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. ВЕНА у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител // *Российский аллергологический журнал*. – 2016. – №1. – С.16-22.
6. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. – М.: Фармус Принт Медиа, 2015.
7. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Первичная агаммаглобулинемия как модель кооперативных взаимосвязей гуморального и клеточного звеньев иммунной системы // *Иммунология*. – 2016. – №1. – С.14-16. DOI:10.18821/0206-4952-2016-37-1-14-16

REFERENCES

1. Khaitov RM. Allergology and immunology: national guidelines: a short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ)
2. Sizyakina LP, Andreeva II. Compensatory reactions of the immune system with a defect in the synthesis of antibodies - agammaglobulinemia // *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2016;2:14-18. (In Russ)
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):129–143. DOI:10.1007/s10875-017-0465-8
4. Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment. *Immunology and Allergy Clinics*. 2015;35(4):637–658. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.009
5. Latysheva EA, Latysheva TV, Martynova IA. Evaluation of the effectiveness and safety of IVIG «IG VENA» in patients with a primary violation of antibody synthesis // *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2016;1:16-22. (In Russ)
6. Khaitov RM, Ilyina NI. *Clinical immunology and allergology. Federal clinical guidelines*. Moscow: Farmus Print Media; 2015. (In Russ)
7. Sizyakina LP, Andreeva II. Primary agammaglobulinemia as a model cooperative relationships humoral and cell mediated immunity // *Immunologiya*. 2016;1:14-16 (In Russ) DOI:10.18821/0206-4952-2016-37-1-14-16
8. Paschenkov MV, Alkhazova BI, Lvov VL, Pinegin BV. The use of inhibitory analysis to study the mechanisms of action of the muramylpeptide immunomodulator "Polymuramil" // *Meditinskaya immunologiya*. 2013;1:21-28. (In Russ)

8. Пашенков М.В., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Пинегин Б.В. Применение ингибиторного анализа для изучения механизмов действия мурамилпептидного иммуномодулятора «Полумурамил». // *Медицинская иммунология*. - 2013. - №1 - С. 21-28.

Информация об авторах

Кролевец Дарья Игоревна, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС РостГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-9521-1403>.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС РостГМУ, <http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>.

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС РостГМУ, <http://orcid.org/0000-0002-7735-4275>.

Баштовая Ольга Андреевна, аспирант кафедры гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС РостГМУ, <https://orcid.org/0000-0003-1697-8989>.

Яковлев Алексей Александрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС РостГМУ, <https://orcid.org/0000-0003-1629-2936>.

Information about the authors

Darya I. Krolevec, graduate student of department of clinical immunology and allergology of Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9521-1403>.

Lyudmila P. Sizyakina, PhD, prof., head of department of clinical immunology and allergology of Rostov State Medical University, <http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>.

Irina I. Andreeva, PhD, associate professor of department of clinical immunology and allergology of Rostov State Medical University, <http://orcid.org/0000-0002-7735-4275>.

Olga A. Bashtovaya, graduate student of department of gastroenterology and endoscopy with the course of clinical pharmacology of Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1697-8989>.

Aleksej A. Yakovlev, PhD, prof., head of department of gastroenterology and endoscopy with the course of clinical pharmacology of Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1629-2936>.

Получено / Received: 3.07.2018

Принято к печати / Accepted: 24.10.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.346.2-089.87

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-63-66

Комплексный подход к профилактике послеоперационных осложнений после аппендэтомии

П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.В. Гобеджишвили, Э.В. Кочкаров., О.В. Владимирова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Цель: улучшить результаты лечения больных острым аппендицитом. Представлены результаты хирургического лечения 360 больных острым аппендицитом. **Материалы и методы:** в прогнозировании развития внутрибрюшных спаек у пациентов после аппендэтомии и эффективности проводимой противоспаечной терапии в послеоперационном периоде использовали клинические, лабораторные (фенотипические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани, активность фермента N-ацетилтрансферазы, тест-система на основе сорбентов с магнитными свойствами с иммобилизованным гранулированным антигеном из спаечной ткани), инструментальные методы исследования. В первую группу вошли 120 (50 %) больных, которым выполнена стандартная аппендэктомия. При выполнении классической аппендэтомии из лапаротомного доступа 120 пациентом с острым аппендицитом (вторая группа) применяли элементы «Fast-Track» хирургии. Третью группу составили 120 больных, у которых выполнялась лапароскопическая аппендэктомия. **Результаты:** всем больным с диагностированным в послеоперационном периоде спаечным процессом на ранних стадиях его развития проводилась противоспаечная терапия. Тест-система на основе магнимоносорбента с иммобилизованным антигенным комплексом из спаечной ткани позволяет диагностировать развитие внутрибрюшных спаек после аппендэтомии на ранних сроках послеоперационного периода. Наименьшее количество ранних послеоперационных осложнений наблюдается при мультимодальном подходе в лечении острого аппендицита. **Вывод:** применение принципов «Fast-Track» хирургии позволило снизить развитие внутрибрюшных сращений после операции по сравнению с традиционной аппендэктимией на 6,6 %, а лапароскопической — на 2,8 %.

Ключевые слова: острый аппендицит, прогнозирование, профилактика, внутрибрюшные спайки, лечение.

Для цитирования: Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Гобеджишвили В.В., Кочкаров Э.В., Владимирова О.В. Комплексный подход к профилактике послеоперационных осложнений после аппендэтомии. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):63–66. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-63-66

Контактное лицо: Гобеджишвили Владимир Кишвардиевич, gobshah@mail.ru.

Effect of operation technic on development of postoperative complications after appendectomy

P.M. Lavreshin, V.K. Gobedgishvili, V.V. Gobedgishvili, E.V. Kochkarov, O.V. Vladimirova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Objective: to improve the results of treatment of patients with acute appendicitis. The results of surgical treatment of 360 patients with acute appendicitis were presented. **Materials and methods:** in predicting of development of intra-abdominal adhesions in patients after appendectomy and of effectiveness of anti-adhesion therapy in postoperative period was used clinical, laboratorial (phenotype signs of connective tissue dysplasia syndrome, activity of the enzyme N-acetyltransferase, a test system based on sorbents with magnetic properties with immobilized granular antigen from adhesive tissue), instrumental methods of research. The first group included 120 (50%) patients who underwent standard appendectomy. In 120 patients with acute appendicitis (the second group) the elements of “Fast-Track” surgery was used in performing classical laparotomy appendectomy. The third group consisted of 120 patients who underwent laparoscopic appendectomy. **Results:** all patients with diagnosed adhesive process in the early stages of its development in postoperative period were provided with anti-adhesion therapy. The least number of postoperative complications was observed in cases of multimodal approach to treatment of acute appendicitis. **Conclusions:** application of “Fast-Track” surgery principles allowed to reduce development of intra-abdominal adhesion after surgery compared with traditional appendectomy on 6.6 %, and with laparoscopic — on 2.8 %.

Key words: acute appendicitis, prognosis, prevention, intra-abdominal adhesion, treatment.

For citation: Lavreshin P.M., Gobedgishvili V.K., Gobedgishvili V.V., Kochkarov E.V., Vladimirova O.V. Effect of operation technic on development of postoperative complications after appendectomy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):63–66. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-63-66

Corresponding author: Vladimir K. Gobedzhishvili, gobshah@mail.ru.

Введение

В структуре абдоминальной ургентной хирургической патологии острый аппендицит занимает лидирующие позиции. Треть операций, выполненных по поводу неотложной патологии органов брюшной полости, приходится на аппендэктомию [1,2]. Несмотря на широкое обсуждение этой проблемы в отечественной и зарубежной литературе, отдаленные результаты оперативного лечения не улучшаются, летальность остается на уровне 0,2-0,4 % [1,3,4]. У 1-1,3 % оперированных образуются внутрибрюшные спайки, которые приводят в 25-50 % случаев к развитию острой кишечной непроходимости с летальным исходом у 13-55 % больных [2,3].

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных острым аппендицитом.

Материалы и методы

В клинике общей хирургии СтГМУ на базе ГКБ №2 г. Ставрополя прооперировано 360 больных с различными клиническими формами острого аппендицита. Критерий исключения — острый аппендицит с распространенным перитонитом.

По клиническим формам заболевания пациенты распределены следующим образом: острый катаральный аппендицит — 74 (20,6 %), флегмонозный — 238 (66 %), гангренозный — 48 (13,3 %).

Гендерный и возрастной состав больных представлен в табл. 1.

Мужчин было 117 (32,5 %), женщин — 243 (67,5 %). Соотношение мужчин и женщин — примерно 1:2. Подавляющее большинство пациентов находилось на лечении в трудоспособном возрасте (20-39 лет) — 211 (58,4 %) пациентов.

Сроки госпитализации с момента появления первых признаков болезни были разные. В первые 12 часов госпитализированы 246 (68,3 %) пациента, от 12 до 24 часов — 82 (22,8 %) больных, позже одних суток — 32 (8,9 %). Классическая локализация червеобразного отростка выявлена у 284 (78,9%) больных, ретроцекальное расположение — у 33 (9,2 %) — ретроцекально, в полости малого таза — у 21 (5,8 %), значительно реже в подпечечном пространстве — у 12 (3,3 %) и ретроперитонеально — у 10 (2,8 %).

В диагностике острого аппендицита использовали клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования.

В зависимости от применяемой лечебной тактики наблюдаемые больные разделены на три группы. В первую группу вошли 120 (33,3 %) больных, которым выполнялась традиционная аппендэктомию. Еще у 120 (33,4 %) больных с острым аппендицитом (вторая группа) в лечении применяли элементы мультимодального подхода по следующей схеме. За 30 минут до операции выполнялась антибиотикопрофилактика: в/в 1,0 цефозалина, 1,0 цефозалина + 300 мг метронидазола + 4 мл 2 % раствора лидокаина подкожно на тыле стопы. После бритья операционного поля последнее подвергалось УФО-воздействию субэритемными дозами облучения. Операционный доступ выполняли по Волковичу-Дьяконову с использованием монополярного электроножа «Сургитрон». После удаления червеобразного отростка его культя, без предварительной перевязки, погружалась кисетным швом в купол слепой кишки. Брюшную полость не дренировали, париетальную брюшину не ушивали. Край апоневроза ушивали непрерывным швом мононитью «Prolen», после чего для профилактики гнойно-септических осложнений в ране последнюю промывали 3 % перекисью водорода и 0,5 % раствором гитана. С целью предупреждения нарушения кровоснабжения в области краев раны и фитильных свойств шовного материала накладывали внутрикожный шов мононитью «Prolen». Интраоперационное обезболивание осуществлялось проведением тотальной в/в анестезии: 1 % р-р пропофола 4-8 мг / ч. в сочетании с 5 % р-ром кетамина 3-4 мг / кг м.т. В послеоперационном периоде отказывались от приема опиоидных анальгетиков, которые угнетают перистальтику. Обезболивание осуществлялось в/в капельным или в/м введением 5 % кетопрофена 100 мг х 2 раза в сутки. При недостаточном анальгетическом эффекте добавляли однократное в/м введение 100 мг 5 % трамадола. В послеоперационном периоде проводили раннее энтеральное питание, стимуляцию перистальтики кишечника, раннюю активизацию больных. Третью группу составили 120 (33,3 %) пациентов, перенесшим лапароскопическую аппендэктомию. Регистрация клинических данных, их статистическая обработка и графическое исполнение выполнены с использованием программ «Biostat», SPSS 17.0. и Epi Info и пакета программ «Microsoft Office». Разли-

Таблица / Table 1

Распределение больных по полу и возрасту
Distribution of patients by sex and age

Возраст больных, Лет <i>Age of patients, years</i>	Мужчины <i>Men</i>		Женщины <i>Women</i>		Всего <i>Total</i>		P
	Число больных <i>Number of patients</i>	%	Число больных <i>Number of patients</i>	%	Число больных <i>Number of patients</i>	%	
20-29	42	11,7	85	23,7	127	35,4	0,824
30-39	21	5,8	62	17,2	83	23,0	0,851
40-49	20	5,6	48	13,3	68	18,9	0,931
50-59	21	5,8	35	9,7	56	15,5	0,844
60 и выше	13	3,6	13	3,6	26	7,2	0,523
Итого:	117	32,5	243	67,5	360	100	

чия между сравниваемыми средними значениями оценивалась с использованием величин стандартного отклонения и считались достоверными по критерию Стьюдента $p < 0,05$ и по критерию Фишера $p < 0,05$.

Результаты

С целью прогнозирования избыточного адгезивного процесса в брюшной полости у больных определяли активность фермента N-ацетилтрансферазы. По результатам исследования больные распределились следующим образом: пациенты с высокой ацетиляторной активностью — 212 (58,9 %), низкой — 148 (41,1 %) ($P < 0,05$).

Изучение клинко-фенотипической характеристики пациентов может дать возможность определить наличие или отсутствие у них синдрома дисплазии соединительной ткани (СДСТ). Полученные П.М. Лаврешиным с соавт. (2012) данные свидетельствуют о том, что при наличии у пациентов внешних фенотипических признаков СДСТ низка вероятность развития в послеоперационном периоде внутрибрюшных спаек [5]. Из 360 пациентов с острым аппендицитом фенотипические признаки и уже известные соматические заболевания, свидетельствующие о наличии у них СДСТ, выявлены 137 (38,1 %) больного.

По результатам исследования, склонность к развитию внутрибрюшных спаек в послеоперационном периоде выявлена у 174 (48,3 %) пациентов.

Для диагностики внутрибрюшных спаек в послеоперационном периоде также использовали в магнитоимносорбентную тест-систему (ТС) на основе аэросила с иммобилизованным гранулированным антигенным комплексом из спаечной ткани [6]. Ее применение в диагностическом разведении (1:80) позволило диагностировать на ранних стадиях после хирургического вмешательства в развитие избыточного адгезивного процесса в брюшной полости у 171 (47,5%) больных. Среди них пациентов, которым выполнена традиционная аппендэктомия, было 57 (15,8 %), аппендэктомия с элементами мультимодального подхода — 65 (18,1 %) и лапароскопическая аппендэктомия — 49 (13,6 %).

Больным второй и третьей групп с диагностированным спаечным процессом на ранних стадиях его развития проводилась противовоспалительная терапия: в течение первых трех суток после операции в/в вводили озонированный физиологический раствор в концентрации 1,3 мг/л; начиная со 2-3 суток послеоперационного периода назначали низкомолекулярные гепарины — клексан 0,4 мл/сут или фраксин 0,3 мл/сутки; с пятого дня после операции 1 раз в 3 суток вводили 3000 ЕД препарата лонгидаз (бонгидуронидаза), с 3-5 дня после хирургического вмешательства проводилась магнитотерапия от аппарата «Полемиг», импульсным магнитным полем силой индукции 4-5 мТл, частотой следования импульсов 10 Гц.; непосредственно после окончания магнитотерапии проводились процедуры лазеротерапии от аппарата «Узор» мощностью инфракрасного лазерного излучения 4,5 мВт на 8-12 полей, расположенных на протяжении послеоперационного шва и зон возможной интeроперационной травмы. В амбулаторных условиях, через 3 недели после выписки больных из стационара, проводили электрофорез гиалуронидазы из раствора 64 ЕД лидазы по классической методике на область послеоперационного рубца от аппарата «Поток-1», гальваническим током плотностью 0,05 мА/см².

Пациенты первой группы эту терапию не получали.

Ранние осложнения со стороны операционной раны наблюдали у 11 (9,15 %) больных из 120 оперированных первой группы: инфильтраты послеоперационной раны — у 5 (4,15 %) пациентов, нагноение раны — у 3 (2,5 %) больных, кровотечение из раны — у 1 (0,85 %) больного, гематома — у 2 (1,7 %) пациентов.

У 120 оперированных второй группы наблюдалось 4 (3,3 %) осложнения: инфильтраты послеоперационной раны — у 2 (1,65 %) больных, нагноением раны — у 1 (0,85 %) больного с гангренозной формой заболевания, формирование гематомы — в 1 (0,85 %) случае. Кровотечения из раны не было.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов третьей группы диагностировано 8 (6,8 %) осложнений: у 2 (1,67 %) внутрибрюшные кровотечения из коагулированной брыжеечки червеобразного отростка, у 1 (0,08 %) — внутрибрюшной абсцесс, в 1 (0,08 %) случае — скопление жидкости в правой подвздошной ямке, у 4 (3,3 %) — инфильтрат в месте извлечения червеобразного отростка, еще у 2 (1,67 %) — нагноение послеоперационных ран.

При отсутствии осложнений в послеоперационном периоде больные выписывались из стационара в первой группе на 7 сутки, во второй и третьей — на 4-5 день после операции.

Эффективность проводимой противовоспалительной терапии оценивали по результатам применения ТС. Через 1,5 месяца после операции внутрибрюшные спайки по результатам применения ТС диагностировали: у 19 (15,8 %) больных первой группы, у 11 (9,2 %) пациентов — второй и 15 (12,0 %) оперированных — третьей.

Обсуждение

Приведенный анализ полученных результатов показал, что при лечении больных острым аппендицитом следует отдавать предпочтение аппендэктомии с мультимодальным комплексом мер с целью профилактики и уменьшения количества послеоперационных осложнений. Как следствие, послеоперационный период у этой группы пациентов, по сравнению с больными после классической и лапароскопической аппендэктомии, протекает гораздо легче, стрессовое воздействие хирургического лечения на организм больного минимизируется. Разработка и использование в клинической практике прогностических критериев развития внутрибрюшных спаек, наряду с применением магнитоимносорбентной системы способствует своевременному применению комплекса мер, направленных на профилактику развития внутрибрюшных сращений после аппендэктомии. Предложенная нами концепция, направленная на модификацию метаболического ответа после аппендэктомии, ускорение выздоровления за счет снижения стрессового ответа организма на операционную травму, снижению частоты осложнений, уменьшения срока госпитализации, совпадает с основными направлениями программы ускоренного выздоровления после операций ERAS.

Выводы

1. Важными прогностическими критериями развития внутрибрюшных спаек после аппендэктомии являются генетически обусловленный маркер — тип быстрого аце-

тирования и отсутствие у них проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани.

2. Тест-система на основе магнимоносорбента с иммобилизованным антигенным комплексом из спаечной ткани позволяет диагностировать развитие внутрибрюшных спаек после аппендектомии на ранних сроках послеоперационного периода и контролировать эффективность проводимой противоспаечной терапии.

3. Наименьшее количество ранних послеоперационных осложнений наблюдается при мультимодальном под-

ходе в лечении острого аппендицита. Применение принципов «Fast-Track» хирургии позволило снизить развитие внутрибрюшных сращений после операции по сравнению с традиционной аппендектомией на 6,6 %, а лапароскопической - на 2,8 %.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малык У.В., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Новые подходы к проблеме диагностики острого аппендицита // «Актуальные вопросы развития специализированной медицинской помощи в республике Тыва» юбилейная научно-практическая конференция посвященная 80-летию Государственного учреждения здравоохранения «Республиканская больница №1» Министерства здравоохранения Республики Тыва. - Кызыл 2010. С. 272-274.
2. Совцов, С. А. Острый аппендицит: что изменилось в начале нового века? // Хирургия. - 2013. №7. С. 37-42.
3. Фомин С.А. Диагностика и лечение острого аппендицита. Ярославль; 2010.
4. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon) / Simillis C., Symeonides P., Shorthouse A.J., Tekkis P.P. // Surgery. - 2010. - № 147. - P. 818-829.

Информация об авторах

Лаврешин Петр Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России». Ставрополь, Доваторцев, 37/5, кв. 17. т. 94-49-72.

Гобеджишвили Владимир Кишвардиевич, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России». 355035, Ставрополь, пер. Менделеева, 4, кв. 36. т. 29-68-89. E-mail: gobshah@mail.ru

Гобеджишвили Вахтанг Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России». 355044, Ставрополь, ул. Пирогова, 48/3, кв. 7. т. 73-53-58.

Кочкаров Эльдар Валерьевич, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России». Ставрополь, Партизанская, 2, кв.131, т. 89280298877.

Владимирова Оксана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России». 355047, Ставрополь, Холодный, 8, т. +7-905-413-33-40.

REFERENCES

1. Malik U.V., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. New approaches to the diagnosis of acute appendicitis. *Aktualnii voprosy razvitiya specializirovannoi medicinskoj pomoschi v respublike Tiva*. 2010: 272-274. (in Russ)
2. Sovtsov S.A. Acute appendicitis: what changed at the beginning of the new century? *Surgery*. 2013; 7: 37-42. (in Russ)
3. Fomin S.A. Diagnosis and treatment of acute appendicitis. 2010. (in Russ)
4. Simillis C., Symeonides P., Shorthouse A.J., Tekkis P.P. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery*. 2010; 147:818-829.

Information about the authors

Peter M. Lavreshin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the General Surgery Department of Stavropol State Medical University. Dovatorcev str. 37/5, 17, Stavropol. Russia. Phone: +7-8652-94-49-72.

Vladimir K. Gobedjishvili, Candidate of Medical Sciences, Associated professor of the General Surgery Department of Stavropol State Medical University. 355035, Mendeleeva str., 4, 36. Stavropol. Russia Phone: +7-8652-29-68-89. E-mail: gobshah@mail.ru.

Vahtang V. Gobedjishvili, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the General Surgery Department of Stavropol State Medical University. 355044, Pirogova str., 48/3, 7. Stavropol. Russia. Phone: +7-8652-73-53-58.

Eldar V. Kochkarov, graduate student of the General Surgery Department of Stavropol State Medical University. 355000 Partizanskaya str., 2, 131. Phone: +79280298877.

Oksana V. Vladimirova, Candidate of Medical Sciences, Associated professor of the General Surgery Department of Stavropol State Medical University. 355047 Holodnii str.8. Stavropol. Russia. Phone: +7-905-413-33-40.

Получено / Received: 04.07.2018

Принято к печати / Accepted: 06.09.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.12-07-053.2

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-67-72

Эхокардиографический скрининг детей и подростков при плановой диспансеризации

Е.С. Мирзоян, М.В. Бабаев, Н.Ю. Неласов, Ш.Г. Айвазян, Н.О. Стижко

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

Цель: изучить частоту встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы в ходе диспансеризации детского населения с целью раннего распознавания различных патологических состояний, в том числе структурной аномалии сердца и крупных сосудов. **Материалы и методы:** всего обследованы 260 детей в возрасте от 6 до 14 лет, 118 девочек (45,3 %) и 142 мальчика (54,6 %). Скрининговое исследование выполняли в парастеральной, апикальной и субкостальной позициях. Время исследования занимало от 7 до 20 мин. **Результаты:** из 260 детей, проходивших диспансеризацию, структурная аномалия сердца была выявлена у 56 пациентов (21,5 % от всех проведенных исследований). **Выводы:** диспансеризация детского населения имеет колоссальное медико-социальное значение не только в России, но и во всем мире. Эхокардиографический скрининг детей дошкольного возраста необходим для своевременного выявления сердечно-сосудистой патологии, особенно протекающей бессимптомно.

Ключевые слова: эхокардиография, скрининг, диспансеризация.

Для цитирования: Мирзоян Е.С., Бабаев М.В., Неласов Н.Ю., Айвазян Ш.Г., Стижко Н.О. Эхокардиографический скрининг детей и подростков при плановой диспансеризации. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):67–72. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-67-72

Контактное лицо: Мирзоян Екатерина Сергеевна, doc.mirzoyan@mail.ru.

Echocardiographic screening of children and teenagers during routine physical examination

E.S. Mirzoyan, M.V. Babaev, N.Yu. Nelasov, Sh.G. Aivazyan, N.O. Stizhko

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

Objective: to study the frequency of occurrence of diseases of the cardiovascular system in the course of routine physical examination of the child population, with the purpose of early recognition of various pathological conditions, including structural anomalies of the heart and large vessels. **Material and methods:** total examined 260 childrens aged 6 to 14 years, 118 girls (45.3 %) and 142 boys (54.6 %). Screening survey was performed in the parasternal, apical and subcostal positions. Time to research occupied from 7 to 20 minutes. **Results:** out of 260 children who passed clinical examination a structural anomalies of the heart was detected in 56 patients (21,5 % of all researches). **Conclusions:** the clinical examination of children population has a colossal medical and social important not only in Russia, but all over the world. Echocardiographic screening of children of preschool age is necessary for timely detection of cardiovascular pathology, especially occurring asymptotically.

Key words: echocardiography, screening, clinical examination.

For citation: Mirzoyan E.S., Babaev M.V., Nelasov N.Yu., Aivazyan Sh.G., Stizhko N.O. Echocardiographic screening of children and teenagers during routine physical examination. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):67–72. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-67-72

Corresponding author: Ekaterina S. Mirzoyan, doc.mirzoyan@mail.ru.

Введение

Малые аномалии развития сердца — это наследственные или врожденные отклонения от нормального анатомического строения сердца или крупных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функции [1]. Структурные аномалии серд-

ца формируются в период эмбрионального развития, в результате которых могут возникнуть нарушения гемодинамики, приводящие к сердечной недостаточности и дистрофическим изменениям в тканях организма.

У новорожденных могут быть диагностированы разнообразные врожденные пороки и аномалии развития сердца. Часть из них не совместимы с жизнью, другие

требуют хирургической коррекции, иначе тяжелого нарушения гемодинамики не избежать, третьи — относительно безопасны и протекают бессимптомно [1,2,3]. Раннее выявление и устранение проблемы гарантируют благоприятный прогноз для дальнейшей жизни.

Ультразвуковое исследование сердца — один из самых основных, актуальных и высокоинформативных методов диагностики в кардиологии [4]. При проведении эхокардиографии визуализируются анатомические дефекты перегородок и клапанов сердца, расположение магистральных сосудов, оценивается сократительная способность миокарда.

Диагностику структурных аномалий сердца проводят как в пренатальном, так и в постнатальном периодах. Врожденные аномалии сердца могут быть распознаны в дородовом периоде при ультразвуковом исследовании. На основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2009 г. № 808н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» скрининговое ультразвуковое исследование плода проводится трехкратно: на 11–14 неделях, 20–22 неделях и 32–34 неделях беременности. Уже на первом скрининге при увеличении толщины воротникового пространства плода можно заподозрить порок сердца. Но диагноз врожденного порока сердца у плода уточняется в срок 17–22-х недель беременности (на втором скрининге), так как многие пороки распознаются на более поздних сроках [5].

В последующем профилактические осмотры проводятся детям в установленные возрастные периоды в целях своевременного выявления патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития. На основании приказа Министерства здравоохранения России от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» первый эхокардиографический скрининг проводится детям в первый месяц жизни, после — в 6 лет (в дошкольном возрасте).

Цель исследования — изучить частоту встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы в ходе диспансеризации детского населения с целью раннего распознавания различных патологических состояний, в том числе врожденных пороков сердца и крупных сосудов.

Для реализации поставленной цели была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), в процессе которой проводилась визуализация различных видов патологической изменчивости. Основой детального изучения и интерпретации полученной информации явился дифференцированный подход в разграничении признаков нормы и проявлений начавшейся патологии.

Материалы и методы

Всего обследованы 260 детей от 6 до 14 лет, 118 девочек (45,3 %) и 142 мальчика (54,6 %). Всех исследуемых по возрасту поделили на две группы: первая группа — дети 2010 г.р., на момент исследования им было 6–7 лет; вторая — 2003 г.р. При проведении ЭхоКГ им было 13–14 лет.

В первую группу вошли 84 ребенка (32,3 %), из них 39 девочек и 45 мальчиков. Во вторую — 176 человек (67,6 %), из которых 79 девочек и 97 мальчиков.

Трансторакальную эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере «Mindray» секторным датчиком с частотой инсонации 3–5 МГц. Скрининговое исследование выполняли в парастернальной (по короткой и длинной оси), апикальной и субкостальной позициях. Во время ЭхоКГ определяли конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). В импульсно-волновом режиме для оценки диастолической функции левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) сердца регистрировали трансмитральный и транстрикуспидальный кровоток, измеряли скорости раннего и позднего диастолического наполнения желудочков сердца, а также рассчитывали их отношение. Время исследования занимало от 7 до 20 мин.

Таблица/ Table

Частота встречаемости структурной патологии сердца у 260 детей
Frequency of occurrence of structural pathology of the heart in 260 children

Патология <i>Pathology</i>	Первая группа, n=84 <i>First group, n=84</i>			Вторая группа, n=176 <i>Second group, n=176</i>		
	Маль- чики <i>Boys</i>	Девоч- ки <i>Girls</i>	Всего <i>In all</i>	Маль- чики <i>Boys</i>	Девоч- ки <i>Girls</i>	Всего <i>In all</i>
Ложная хорда левого желудочка <i>Left ventricular false tendons</i>	5	1	6 (7,1 %)	6	6	12 (6,8 %)
Пролапс митрального клапана <i>Mitral valve prolapse</i>	3	2	5 (5,9 %)	14	8	22 (12,5 %)
Открытое овальное окно <i>Patent foramen ovale</i>	2	2	4 (4,8 %)	3	-	3 (1,7 %)
Аневризма межпредсердной перегородки <i>Atrial septal aneurysm</i>	-	1	1 (1,2 %)	-	-	-
Недостаточность аортального клапана <i>Aortic valve insufficiency</i>	2	-	2 (2,4 %)	1	-	1 (0,6 %)
Тахикардия <i>Tachycardia</i>	2	-	2 (2,4 %)	5	5	10 (5,7 %)

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel».

Результаты

В таблице сгруппированы различные варианты структурной патологии сердца у 260 детей, проходивших диспансеризацию.

Исходя из широкого спектра врожденных заболеваний сердца, в процессе исследования большее внимание уделили ложной хорде левого желудочка (ЛХ ЛЖ) (рис.

1) и пролапсу митрального клапана (ПМК) (рис. 2) в свете имеющихся современных литературных данных [6]. Кроме того, выявленные изменения с возрастом могут усугубляться и представлять собой конкретные виды врожденной патологии. Этом объективно покажут контрольные эхокардиографические исследования, которые следует проводить раз в год детям при отсутствии клинических специфических проявлений патологии сердца. В то же время отдельные представители первично выявленных заболеваний со временем могут нивелироваться, представляя собой проявления возрастной функциональной изменчивости.

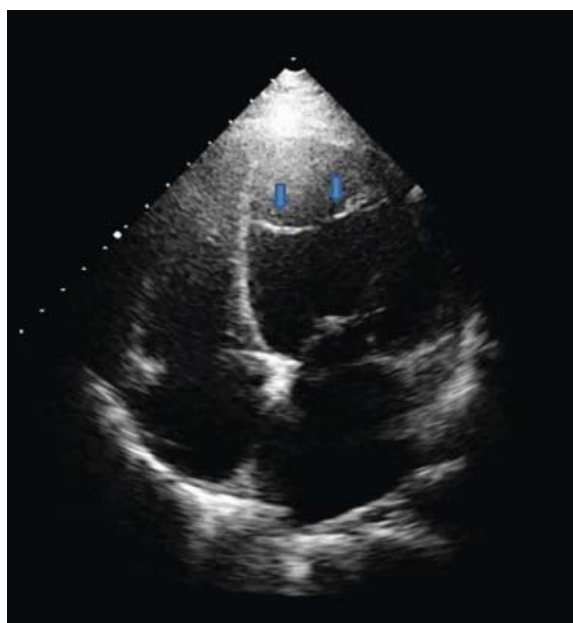


Рисунок 1. Ложная хорда левого желудочка
Figure 1. Left ventricular false tendons

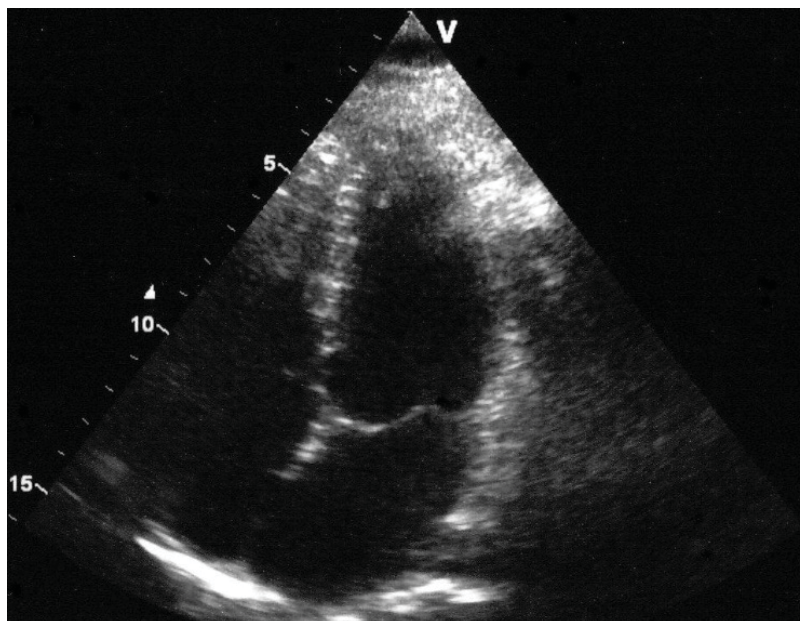


Рисунок 2. Пролапс митрального клапана
Figure 2. Mitral valve prolapse

Обсуждение

Малые аномалии развития сердца

Ложная хорда (дополнительная, аномальная) левого желудочка — это соединительнотканное мышечное образование в виде тяжей (трабекул, хорд), которое, в отличие от нормальных хорд, прикрепляется к свободным стенкам желудочков и межжелудочковой перегородке, а не к створкам атриовентрикулярных клапанов (нетипичное крепление). При проведении двухмерной эхокардиографии ложная хорда визуализируется как эхопозитивное линейное образование, не имеющее связи с клапанным аппаратом, неподвижное и с различным местоположением. Частота встречаемости ЛХ ЛЖ, по литературным данным, колеблется в широком диапазоне — от 0,5 до 98 % [7].

По результатам исследования, ЛХ ЛЖ встречалась в первой группе в 6 случаях, что составляет 7,1 %, во второй — в 12 (6,8 %).

Пролапс митрального клапана

Пролапсом называют систолическое выбухание одной или обеих створок в предсердие с наличием или отсутствием регургитации. В медицинской практике ПМК достаточно распространенная патология, колеблется в зависимости от автора от 1,3 до 38 % [8]. Клиническая картина пролапса митрального клапана разнообразна и может приводить к серьезным осложнениям, но чаще всего протекает бессимптомно, и в целом прогноз заболевания благоприятен. Однако в детском возрасте мы рекомендуем ежегодно проводить эхокардиографическое исследование с целью раннего выявления неблагоприятного варианта течения ПМК. Одним из вариантов такого течения является прогрессирование степени пролапса и митральной регургитации, а следствием этого — возникновение и нарастание сердечной недостаточности [9].

Одним из основных и высокоинформативных методов диагностики ПМК является двухмерная эхокардиография. Однако, как свидетельствуют литературные источники, эта методика недооценивает степень пролапса и расхождения створок и рекомендуется использование трехмерной чреспищеводной ЭхоКГ [10]. Но для рутинного, скринингового исследования это самый доступный и к тому же неинвазивный метод диагностики заболевания сердечно-сосудистой патологии.

По результатам исследования, ПМК встречался в первой группе в 5 случаях, что составляет 5,9 %, а во второй в — 22 (12,5 %).

Открытое овальное окно (ООО)

Открытое овальное окно — это вариант развития мембраны овальной ямки межпредсердной перегородки, характеризующийся частичным или полным сохранением естественного внутриутробного межпредсердного сообщения в результате постнатального незаращения левопредсердной клапанной заслонки сердца.

В связи с изменениями градиента давления после рождения клапан открытого овального окна плотно при-

легает к межпредсердной перегородке и перестает функционировать, таким образом, отверстие считается функционально закрытым.

Обычно у таких пациентов отсутствует симптоматика и данная аномалия клинически не выявляется [11].

По результатам исследования, ООО определялось в первой группе у 4 детей, что составляет 4,8 %, а во второй у — 3 (1,7 %).

Недостаточность аортального клапана

Недостаточность аортального клапана (НАК) — это неполное смыкание створок аортального клапана во время расслабления левого желудочка, приводящее к обратному забросу крови из аорты в ЛЖ.

Аортальная регургитация (АР) бывает острой и хронической. Клинически острая АР проявляется, как правило, кардиогенным шоком. Для хронической характерен длительный бессимптомный период, во время которого происходит расширение полости левого желудочка.

Основным методом диагностики НАК является цветная доплерография, которая позволяет определить обратный поток крови через аортальный клапан в диастолу.

Недостаточность аортального клапана была выявлена в первой группе у двоих детей (2,4 %), у одного из пациентов был диагностирован врожденный порок сердца, состояние после протезирования АК, также отмечались небольшая гипертрофия миокарда левого желудочка и НАК 1 ст.; во второй группе — однократно (0,6 %), у ребенка с асимметрией створок аортального клапана, вероятнее всего, связанное с «укорочением» правой коронарной створки.

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП)

АМПП называют мешкообразное выпячивание между правым и левым предсердием в месте наибольшего истончения, чаще в проекции овальной ямки. Существует несколько типов аневризмы МПП: тип 1R (выбухание АМПП происходит от срединной линии предсердий в правое предсердие (ПП) в течение кардиореспираторного цикла), тип 2L (выбухание АМПП от срединной линии предсердий в левое предсердие (ЛП) в течение кардиореспираторного цикла), тип 3RL (максимальная экскурсия АМПП происходит в ПП, затем с меньшей экскурсией — в ЛП), тип 4LR (наоборот, максимальная экскурсия в ЛП, затем — влево). Вероятнее всего, аневризматическое выпячивание межпредсердной перегородки может быть связано со спонтанным закрытием дефекта у детей в возрасте до 5–6 лет [1].

Наличие большой аневризмы МПП обуславливает нарушение сердечной гемодинамики вследствие пролабирования избыточной ткани в разные отделы сердца (устье верхней полой вены, коронарный синус, правое атриовентрикулярное отверстие). Например, сильно выраженное выпячивание может способствовать деформации и сдавлению клапанных створок, а аневризма большой площади, выпячивающаяся в правое предсердие, затрудняет опорожнение этой камеры сердца и соответственно нормальное заполнение правого желудочка, что влечет расстройство кровотока. В случаях, когда аневризма не

сопровождается наличием дефекта в перегородке, а пролабирование имеет небольшие размеры, циркуляция крови по камерам будет нормальной [2].

Несмотря на отсутствие достоверных данных об этиологии аневризмы МПП, большинство исследователей все же склоняется к единому мнению, что в основе появления аномалии ключевое значение имеет развитие соединительной ткани во внутриутробном периоде.

В настоящем исследовании аневризма межпредсердной перегородки диагностировалась однократно в первой группе (1,2 %) с наличием дефекта МПП и расценивалась как врожденный порок сердца.

Выводы

Диспансеризация детского населения имеет колоссальное медико-социальное значение не только в России, но и во всем мире:

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные (международные) рекомендации. Структурные аномалии сердца. – Минск: Профессиональные издания; 2016.
2. Симоненко В.Б., Борисов И.А., Далинин В.В., Крылов В.В., Уйманова М.Ю. Успешная коррекция врожденного порока сердца, множественных дефектов и аневризмы межпредсердной перегородки. // *Клиническая медицина*. – 2014. – № 4. – С. 54–56.
3. Глазун Л.О. *Ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца: учеб. пособие для системы послевуз. и доп. проф. образования врачей: рекомендовано УМО по мед. и фармацевт. образованию вузов России*. – Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2013.
4. Мирзоян Е.С., Неласов Н.Ю., Бабаев М.В., Волков Г.П., Шумарин К.А. Дифференцированный подход в оценке систолической функции правого желудочка сердца с помощью импульсно-волновой доплерографии. // *Клиническая медицина*. – 2017. – Т. 95 № 2. – С. 132–135.
5. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2014. – №6. – С. 7–11
6. Каплунова О.А., Моргунов М.Н., Мирзоян Е.С., Ерошенко А.А. Структура и распространенность малых аномалий развития сердца у детей по данным эхокардиографии. // *Международный студенческий научный вестник*. – 2014. – № 3. – С. 37–43.
7. Сереженко Н.П., Болотова В.С. К вопросу о структуре и распространенности малых аномалий развития сердца. // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 53–57
8. Абдрахманова А.И., Абдульянов И.В. Пролапс митрального клапана в практике врача. // *Практическая медицина*. – 2015. – Т. 2. – С. 17–24.
9. Киладзе Е.С. *Кардиология в ежедневной практике: справочник*. – М.: Эксмо, 2017.
10. Лутай Ю.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лебедь Е.И. Пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему. // *Крымский терапевтический журнал*. – 2014. – №1. – С. 51–54
11. Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Вопросы диагностики открытого овального окна. // *Сибирское медицинское образование*. – 2014. – Т. 1. – С. 70–75.

- эхокардиографический скрининг детей дошкольного возраста необходим для своевременного выявления сердечно-сосудистой патологии, особенно протекающей бессимптомно;
- результаты исследования детей в 6–7-летнем возрасте позволяют выявить определенный спектр патологических изменений сердца;
- контрольные обследования в 13–14-летнем возрасте позволяют осуществить дифференцированный анализ преходящих, нивелирующихся с возрастом функциональных изменений с прогрессирующими проявлениями врожденной патологии, которые трансформируются в статус конкретной нозологической формы.

REFERENCES

1. *National (international) recommendations. Structural cardiac anomalies*. Minsk: Professional publications; 2016. (In Russ.)
2. Simonenko VB, Borisov IA, Dalinin VV, Krylov VV, Uymanov MYu. Successful correction of congenital heart difects: multiple defects and atrial septum aneurysm. *Clinical medicine*. 2014;4:54-56. (In Russ).
3. Glazun L.O. *Ultrasonic diagnosis of congenital heart disease*. Khabarovsk Publishing center IPKSZ; 2013. (In Russ).
4. Mirzoyan ES, Nelasov NYu, Babaev MV, Volkov GP, Shumarin KA. Differential approach to the evaluation of right ventricular systolic function by pulsed wave Doppler ultrasound. *Clinical medicine*. 2017;95(2):132-135. (In Russ).
5. Belozarov YuM, Bregel LV, Subbotin VM. Prevalence of congenital heart diseases in children at the present stage. *Russian herald of perinatology and pediatrics*. 2014;6:7-11. (In Russ).
6. Kaplunova OA, Morgounov MN, Yeroshenko AA, Mirzoyan ES. Structure and prevalence of small anomalies of development of heart disease at children by echocardiography. *International student scientific bulletin*. 2014;3:37-43. (In Russ).
7. Serezhenko NP, Bolotova VS. On the Structure and Occurrence of Small Anomalies of Heart. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2013;2(1):53-57. (In Russ).
8. Abdrakhmanova AI, Abdulyanov IV. Mitral valve prolapse in doctor's practice. *Practical medicine*. 2015;2:17-24. (In Russ).
9. Kiladze ES. *Cardiology in daily practice: a reference book*. Moscow: Eksmo. 2017. (In Russ).
10. Lutai YuA, Kryuchkova ON, Itskova EA, Lebed EI. Mitral valve prolapse: modern point of view. *The Crimean Therapeutic Journal*. 2014;1:51-54. (In Russ).
11. Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EA. Diagnosis of an open oval window. *Siberian medical education*. 2014;1:70-75. (In Russ).

Информация об авторах

Мирзоян Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ. Email: doc.mirzoyan@mail.ru.

Бабаев Михаил Вартанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ. Email: r-kafedra@yandex.ru.

Неласов Николай Юлианович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ. Email: nelassov@rambler.ru.

Айвазян Шогик Грандовна, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения №1 с курсом истории медицины ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ. Email: shogik.ayvazyan@mail.ru.

Стижко Наталья Олеговна, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ. Email: r-kafedra@yandex.ru

Information about the authors

Ekaterina S. Mirzoyan, PhD, assistant lecturer of the department of radiology and radiotherapy of the Rostov State Medical University. Email: doc.mirzoyan@mail.ru.

Mikhail V. Babaev, PhD, prof., head of the department of radiology and radiotherapy of the Rostov State Medical University. Email: r-kafedra@yandex.ru.

Nikolay Yu. Nelasov, PhD, prof., head of the department of Ultrasound Diagnostics of the Rostov State Medical University. Email: nelassov@rambler.ru.

Shogik G. Ayvazyan, assistant lecturer of the department of public health and healthcare №1 with the course of history of medicine of the Rostov State Medical University. Email: shogik.ayvazyan@mail.ru.

Natalia O. Stizhko, assistant lecturer of the department of radiology and radiotherapy of the Rostov State Medical University. Email: r-kafedra@yandex.ru

Получено / Received: 2.07.2018

Принято к печати / Accepted: 20.09.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 616.12-008.46-036.12

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью

Е.В. Пащенко², А.И. Чесникова¹, В.И. Кудинов¹, В.П. Терентьев¹, О.Е. Коломацкая¹¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определить пороговый уровень натрийуретического пептида для оптимизации диагностики сердечной недостаточности у коморбидных больных с тиреотоксикозом, оценить динамику показателя на фоне терапии. **Материалы и методы:** 111 пациентов в возрасте $58,3 \pm 5,6$ лет распределены на 4 группы: основная — 25 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и тиреотоксикозом; первая группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН, без тиреотоксикоза; вторая группа — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС; третья группа — 26 пациента с тиреотоксикозом и ИБС без признаков ХСН. Оценивали функцию щитовидной железы, уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) исходно и через 6 месяцев лечения тиреотоксикоза, ИБС и ХСН. С помощью ROC-анализа рассчитали пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН у коморбидных пациентов. **Результаты:** у пациентов всех групп определялась повышенная концентрация NT-proBNP (более 125 пг/мл), во второй группе она составила $225,5 (180,1; 376,1)$ пг/мл. Значения NT-proBNP у пациентов первой и третьей групп достоверно не различались. Наиболее высокий уровень NT-proBNP определялся в основной группе — $712,1 (434,3; 893,9)$ пг/мл. Рассчитали cut-off маркера для скрининга ХСН у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом — 556,4 пг/мл (чувствительность — 72 %, специфичность — 100 %, точность — 87,2 % ($p < 0,001$)). Через 6 месяцев лечения уровень NT-proBNP во второй группе сравнения уменьшился на 74 % ($p < 0,0001$), достиг нормального значения ($64,6 (42,2; 76,3)$), в основной группе снизился на 43 % и составил $406,7 (309,1; 498,6)$ пг/мл. **Выводы:** у пациентов всех групп выявлена повышенная концентрация NT-proBNP, наиболее высокая — в группе пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза. Определен новый пороговый уровень NT-proBNP, позволяющий диагностировать ХСН у пациентов с сочетанием ИБС и тиреотоксикоза, — 556,4 пг/мл.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, хроническая сердечная недостаточность, коморбидные пациенты, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз, пороговый уровень.

Для цитирования: Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):73-80. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

Контакты: Екатерина Владимировна Пащенко, pashenkoekaterina@gmail.com.

Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure

E.V. Pashchenko², A.I. Chesnikova¹, V.I. Kudinov¹, V.P. Terentyev¹, O.E. Kolomatskaya¹¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to determine the cut-off of natriuretic peptide for optimization diagnosis heart failure in comorbid patients with thyrotoxicosis, to assess the dynamics of this indicator during therapy. **Materials and methods:** 111 patients ($58,3 \pm 5,6$ years) were divided into 4 groups. The main group consisted of 25 patients with CHD, CHF II-III FC and thyrotoxicosis; the 1st group of comparison - 30 patients with CHD and CHF II-III FC, without thyrotoxicosis; the 2nd group — 30 patients with thyrotoxicosis without CHD, the 3rd group - 26 patients with thyrotoxicosis and CHD, with no signs of CHF. The finding of thyroid gland, the level of NT-proBNP was estimated at baseline and after 6 months therapy. A new cut-off NT-proBNP for the diagnosis of

CHF in comorbid patients was calculated by using ROC analysis. **Results:** the high concentration of NT-proBNP was detected in all patients (more than 125 pg/ml), in the 2nd comparison group — 225.5 (180.1, 376.1) pg/ml. The NT-proBNP values in the patients of the 1st and 3rd comparison groups did not differ significantly. The highest level of NT-proBNP was detected in the main group — 712.1 (434.3, 893.9) pg/ml. A cut-off of this marker for screening CHF in comorbid patients with CHD and thyrotoxicosis was calculated - 556.4 pg/ml (a sensitivity of 72 %, a specificity of 100 %, an accuracy of 87.2 % ($p < 0.001$)). After 6 months therapy in the 2nd comparison group the level of NT-proBNP decreased by 74 % ($p < 0.0001$) and has reached the normal value (64.6 (42.2;76.3)); in the main group the level decreased by 43% and was 406.7 (309.1; 498.6) pg/ml. **Conclusions:** the patients of all groups showed an increased concentration of NT-proBNP. The highest level of NT-proBNP was observed in the group of patients with CHF by CHD and thyrotoxicosis. The level of NT-proBNP was determined - 556.4 pg/ml, which allows us to diagnose CHF in patients with a combination of CHD and thyrotoxicosis.

Key words: natriuretic peptide, chronic heart failure, comorbid patients, coronary heart disease, thyrotoxicosis, cut-off.

For citation: Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terentyev V.P., Kolomatskaya O.E. Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):73-80. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

Corresponding author: Ekaterina V. Pashchenko, pashenkoekaterina@gmail.com.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения, поскольку является наиболее тяжелым, прогностически неблагоприятным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на применение современных методов диагностики, разработку и внедрение в практическую медицину новых групп препаратов, смертность при ХСН остается высокой [1].

В исследованиях последних лет показано, что одной из частых причин развития и прогрессирования ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 69,7 % случаев [2,3].

Известно, что при патологии щитовидной железы, сопровождающейся ее гиперфункцией, наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), которые, как правило, обратимы при достижении эутиреоза [6,7,13]. Вместе с тем, структурно-функциональное ремоделирование сердца, развивающееся при сочетании тиреотоксикоза и уже имеющихся ССЗ, может быть необратимым.

В современных Национальных и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН особое внимание уделено определению уровня натрийуретических пептидов (НУП) и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) для ранней диагностики ХСН, особенно при наличии сохранной и промежуточной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2,4,5]. Как известно, НУП, активно участвующие в нейрогуморальной регуляции ССС, секретируются в ответ на перегрузку камер сердца объемом и давлением и обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ХСН [8-11].

Однако, согласно данным литературы, при гиперфункции щитовидной железы без ССЗ также определяется повышенный уровень НУП. Мнение исследователей о причинах повышения данного показателя неоднозначно, что вызывает интерес к изучению уровня натрийурети-

ческих пептидов у больных с тиреотоксикозом при наличии ИБС и ХСН, оценке возможности использования данного показателя для диагностики ХСН у коморбидных больных [12, 14-19, 21].

Цель исследования — определить пороговый уровень натрийуретического пептида для оптимизации диагностики сердечной недостаточности у коморбидных больных с тиреотоксикозом, оценить динамику показателя на фоне терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 111 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст — 58,3±5,6 лет), находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении № 2 и в кардиодиспансерном отделении ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Все пациенты были распределены на 4 группы:

Основная — 25 больных с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II-III функционального класса (ФК), средний возраст — 59,23±3,81.

Первая группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, без патологии щитовидной железы, средний возраст — 57,6±2,73.

Вторая группа сравнения — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС, средний возраст — 45,4±3,51.

Третья группа сравнения — 26 пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без признаков ХСН, средний возраст — 59,12±3,14.

Все пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС и ХСН проводились в соответствии с современными рекомендациями [2,4,5].

Анализ клинических симптомов ХСН у пациентов основной группы и первой группы сравнения выполняли с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000), переносимость физической нагрузки оценивали по результатам 6-минутного теста ходьбы (6МТХ).

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли с

помощью иммуноферментного анализа и реактивов Bio-medica (Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит», «Дайнекс Технолджис», США.

Для оценки структурно-функциональных показателей левых отделов сердца проводили ЭхоКГ исследование на ультразвуковом аппарате MyLab70 («Esaote», Италия), с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, одномерного режима, импульсно-волнового доплеровского режима и цветного картирования.

В исследование включали пациентов с тиреотоксикозом (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) менее 0,1 мМЕ/л, уровень свободного трийодтиронина (fT_3) выше 5,8 пмоль/л, свободного тетраiodтиронина (fT_4) выше 23,0 пмоль/л), у которых в 100 % случаев был диагностирован диффузный токсический зоб - болезнь Грейвса (уровень антител к рецептору ТТГ — выше 1,5 Ед/л). Пациентам с тиреотоксикозом в стационаре была назначена стандартная терапия тиреостатиками (тиазол в дозе 30-40 мг/сутки, с последующим снижением дозы до поддерживающей 5-10 мг/сутки).

Все исследования выполняли исходно (до назначения тиреостатиков) и через 6 месяцев терапии.

Критериями исключения из исследования явились аутоиммунный тиреоидит, функциональная автономия щитовидной железы, ятрогенный тиреотоксикоз, гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные, приобретенные), перикардиты, миокардиты, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, тяжелая патология печени, почек, наличие электрокардиостимулятора, воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные новообразования.

На проведение исследования получено одобрение локального научного этического комитета Ростовского государственного медицинского университета, а также информированное согласие всех пациентов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Для количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы и квартилей. При сравнении более двух групп по количественному и качественному признакам использовали метод рангового анализа вариаций Краскела-Уоллиса. При сравнении двух групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Различия статистических величин признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения нового порогового значения применили ROC-анализ (построение Receiver Operator Characteristic curve). Диагностическую эффективность метода оценивали путем определения площади под ROC-кривой (AUC или Area Under Curve).

Результаты

Показатели гормонального спектра крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не отличались у больных основной группы, второй и третьей групп

сравнения, тогда как окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (вторая группа сравнения) оказались достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с показателями основной группы, первой и третьей групп сравнения, что, по-видимому, обусловлено более молодым возрастом пациентов и отсутствием коморбидности.

Сравнительный анализ клинических симптомов ХСН не выявил достоверных отличий показателей ШОКС у пациентов основной и первой группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, $p = 0,3$), тогда как расстояние, пройденное за 6 минут, в основной группе оказалось в 1,2 раза меньшим ($253,96 \pm 16,88$ и $300,32 \pm 19,12$ м соответственно ($p = 0,01$)).

Оценивая систолическую функцию левого желудочка, следует отметить, что значения фракции выброса у пациентов второй и третьей групп сравнения оказались в пределах нормы (67% и 56% соответственно). У пациентов первой группы сравнения, с ИБС и ХСН, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была достоверно ниже, чем во второй и третьей группах сравнения ($p < 0,001$), и соответствовала промежуточному типу сердечной недостаточности — 47,0 % (40,0; 48,0) [1,2,4]. Вместе с тем, у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза (основной группы) диагностирована наиболее низкая ФВ ЛЖ — 40,0 % (37,0; 42,0), по сравнению с соответствующим показателем в группах сравнения ($p < 0,001$).

Особое внимание в работе уделено анализу результатов определения концентрации NT-proBNP. Необходимо подчеркнуть, что повышенный уровень данного показателя был выявлен у больных всех групп (рис. 1). Так, у лиц с тиреотоксикозом без ССЗ (вторая группа сравнения) значение NT-proBNP в 2,04 раза превышало пороговый уровень (125 пг/мл), рекомендованный для диагностики ХСН [4]. У больных с ИБС и ХСН (первая группа сравнения) и у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без клинически выраженной ХСН (третья группа сравнения) уровень NT-proBNP превышал на 28,8 % (т.е. в 1,28 раза, $p_1 = 0,017$) и на 35,2 % (т.е. в 1,35 раза, $p_2 = 0,008$) значение аналогичного показателя у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (второй группы сравнения). Однако концентрация NT-proBNP у пациентов первой и третьей групп сравнения была в 2,18 и 2,06 раза ниже, чем в основной группе ($p < 0,0001$), но между собой показатели достоверно не различались ($p = 0,88$). Наиболее высокий уровень NT-proBNP получен у больных основной группы, по сравнению с соответствующими показателями в группах сравнения ($p < 0,0001$).

В соответствии с поставленной задачей проведено определение нового порогового значения NT-proBNP, позволяющего судить о хронической сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с тиреотоксикозом.

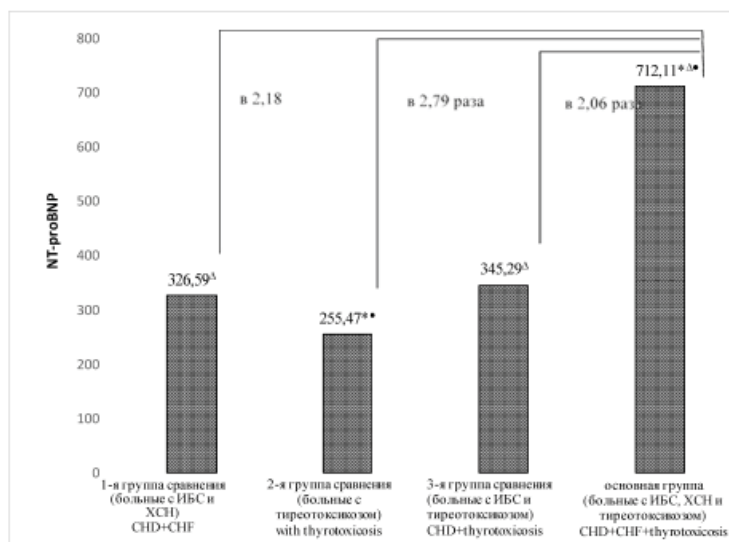
При определении порогового значения, исходя из значений чувствительности и специфичности, было использовано построение характеристической кривой (ROC-кривая) с помощью ROC-анализа. В результате рассчитывали дифференциальную точку разделения, или порог отсечения (cut-off). Прежде всего, определили значение cut-off NT-proBNP для группы пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ — 402,83 пг/мл (диагностическая чувствительность — 100 %, специфичность — 93,3

%, диагностическая точность — 95,6 % ($p < 0,001$)). Согласно полученному результату, значения NT-proBNP более 402,83 пг/мл позволяют предполагать наличие ХСН у 100 % пациентов с тиреотоксикозом, а уровень NT-proBNP ниже указанного порогового значения у 93,3 % больных с заболеваниями щитовидной железы, протекающими с ее гиперфункцией, исключает ХСН.

Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC) для NT-proBNP у больных тиреотоксикозом при скрининге ХСН составила $0,971 \pm 0,0216$ ($p < 0,001$), что свиде-

тельствует об отличном качестве модели и возможности ее применения в клинической практике (рис. 2).

Особое внимание в работе уделено сравнительной оценке результатов концентрации NT-proBNP у пациентов основной группы (с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) и 3-й группы сравнения (с ИБС и тиреотоксикозом, без клинических признаков и симптомов ХСН). Определен диагностический уровень NT-proBNP для скрининга ХСН у коморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом — 556,4 пг/мл, с диагностической чувствительностью



Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с первой группой; ^Δ — $p < 0,05$ при сравнении со второй группой; • — $p < 0,05$ при сравнении с третьей группой.

Рисунок 1. Значения концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп.
Figure 1. The values of NT-proBNP concentration at patients of studied groups.

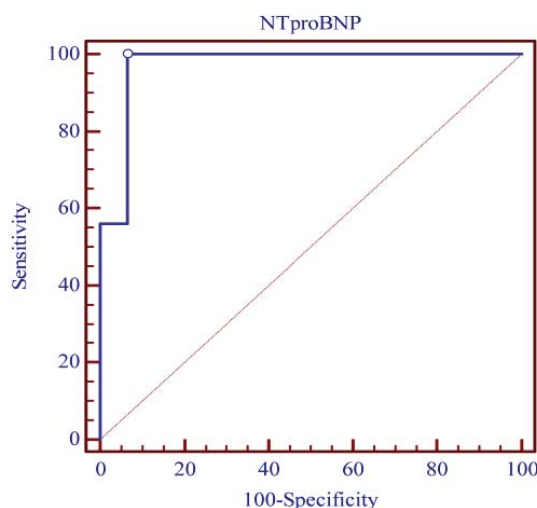


Рисунок 2. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при диагностике ХСН у больных с тиреотоксикозом по величине NT-proBNP.
Figure 2. Relationship of sensitivity and specificity (ROC-curve) at the diagnosis of CHF in patients with thyrotoxicosis of NT-proBNP level.

72 % (доля истинно положительных, правильно классифицированных случаев), специфичностью 100 %, диагностической точностью 87,2 % ($p < 0,001$). Таким образом, у 72 % пациентов с тиреотоксикозом и ИБС при уровне NT-proBNP более 556,4 пг/мл принимается решение в пользу наличия ХСН. Учитывая, что специфичность — доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно классифицированы моделью, то в настоящей работе у 100 % пациентов с ИБС и тиреотоксикозом значения NT-proBNP менее 556,4 пг/мл исключают ХСН.

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NT-proBNP у больных с тиреотоксикозом и ИБС при скрининге ХСН составила $0,942 \pm 0,0298$ ($p < 0,001$), что свидетельствует об отличном качестве полученной модели и возможности ее применения в клинической практике (рис. 3).

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии тиреостатиками (тиамазол) достигнут стойкий эутиреоз, о чем судили по уровню гормонов ТТГ, fT3, fT4 (изменение до референтных значений). Лечение пациентов с

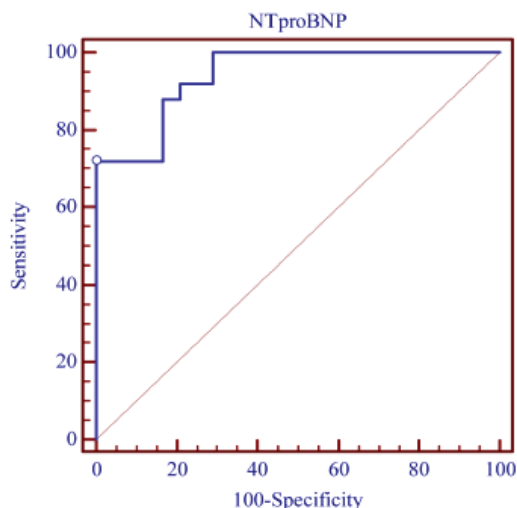
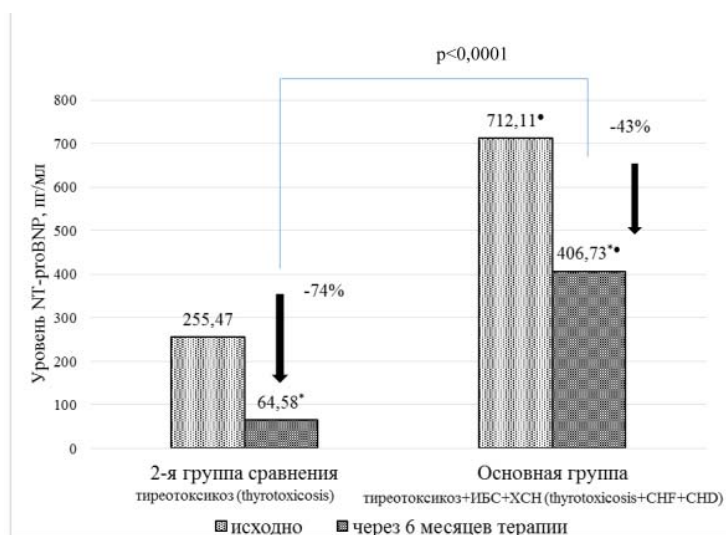


Рисунок 3. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при диагностике ХСН у больных с тиреотоксикозом и ИБС по величине NT-proBNP.

Figure 3. Relationship of sensitivity and specificity (ROC-curve) at the diagnosis of CHF in patients with thyrotoxicosis and CHD of NT-proBNP level.



Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем в каждой группе; • — $p < 0,05$ при сравнении с 2-й группой.

Рисунок 4. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и коморбидных больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом исходно и через 6 месяцев терапии.

Figure 1. Dynamics of NT-proBNP concentration in patients with thyrotoxicosis and in comorbid patients with CHF ischemic origin and thyrotoxicosis at baseline and after 6 months therapy.

ИБС и ХСН назначалось в соответствии с современными рекомендациями.

В динамике проведен сравнительный анализ уровня NT-proBNP в группах пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (вторая группа сравнения) и с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом (основная группа) после 6 месяцев терапии. Следует отметить положительную динамику в виде достоверного снижения данного показателя в обеих группах ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$). При этом у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ уровень NT-proBNP снизился на 74 %, при этом оказался в 3,96 раза меньше, чем исходный уровень, и достиг нормального значения (<125 пг/мл, в соответствии с рекомендациями ESC, 2016). Вместе с тем, снижение показателя в группе пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом отмечалось на 43 %, что было в 1,72 раза меньшим, чем динамика в группе пациентов с тиреотоксикозом без ИБС и ХСН ($p<0,0001$), что наглядно представлено на рис. 4.

Обсуждение

Анализ выраженности клинических симптомов ХСН не выявил достоверных отличий у пациентов основной (с ИБС, тиреотоксикозом и ХСН) и первой группы сравнения (с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы). Однако выявлена достоверно более низкая толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (основной группы). Так, среднее значение пройденного расстояния в основной группе оказалось на 15,4 % меньше, чем в первой группе сравнения ($p=0,01$), что, по-видимому, обусловлено наличием сопутствующего синдрома тиреотоксикоза у больных основной группы.

Необходимо отметить, что у пациентов всех исследуемых групп выявлен повышенный уровень NT-proBNP, в том числе у лиц с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных и отечественных исследователей, которые отмечали увеличение концентрации NT-proBNP у лиц с высоким уровнем тиреоидных гормонов и низким ТТГ [14,17,20]. Следует подчеркнуть, что в нашей работе у пациентов второй группы сравнения (с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ) все полученные значения NT-proBNP оказались ниже рассчитанного порогового (cut-off), что подтверждает отсутствие ХСН у больных данной группы.

При сравнительном анализе результатов NT-proBNP у пациентов с ИБС и ХСН (1-й группы) и пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН (третьей группы) статистически достоверной разницы не обнаружено, что позволяет думать о сопоставимом влиянии на уровень натрийуретических пептидов как перегрузки ЛЖ объемом и/или давлением при ХСН, так и гиперпродукции гормонов щитовидной железы.

Наиболее высокая концентрация NT-proBNP, выявленная у пациентов основной группы, обусловлена, вероятно, наличием коморбидности — ХСН и тиреотоксикоза.

Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе спорные суждения о диагностической ценности определения уровня NT-proBNP для выявления ХСН в условиях гиперфункции щитовидной железы, что и по-

служило мотивацией к пересмотру и поиску нового порогового уровня маркера.

В работе проведен расчет нового диагностического уровня NT-proBNP для скрининга ХСН у коморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом. Согласно полученному результату, уровень NT-proBNP более 556,4 пг/мл в 72 % случаев будет свидетельствовать о наличии ХСН у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, а значения ниже 556,4 пг/мл позволят исключить ХСН у 100 % больных ИБС и тиреотоксикозом.

Анализируя динамику уровня NT-proBNP на фоне терапии, следует отметить, что в условиях достигнутого эутиреоза у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ отмечалось выраженное снижение уровня NT-proBNP до нормальных значений (менее 125 пг/мл). В то же время в основной группе пациентов, несмотря на значительное уменьшение концентрации данного показателя, его уровень по-прежнему превышал пороговый (125 пг/мл) и оставался наиболее высоким в сравнении с исходными результатами у пациентов первой, второй и третьей групп сравнения ($p_1=0,02$; $p_2=0,001$; $p_3=0,04$ соответственно), что, очевидно, обусловлено более выраженными морфо-функциональными изменениями сердца у больных с ИБС и ХСН на фоне гиперфункции щитовидной железы.

Обращает на себя внимание сравнительная оценка показателя NT-proBNP у пациентов основной группы через 6 месяцев терапии с рассчитанным новым пороговым значением для диагностики ХСН. Уровень NT-proBNP у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом на фоне достижения медикаментозного эутиреоза и оптимальной терапии СН, через 6 месяцев составил 406,73 пг/мл. Полученный результат оказался ниже рассчитанного порогового значения (556,4 пг/мл) для пациентов этой группы, что, вероятно, объясняется компенсацией тиреотоксикоза и уменьшением выраженности СН на фоне терапии.

Выводы

1. У пациентов всех исследуемых групп выявлена повышенная концентрация NT-proBNP. Наиболее высокий уровень NT-proBNP отмечался в группе пациентов с ХСН на фоне ИБС и гиперфункции щитовидной железы, что обусловлено сочетанным влиянием объемной нагрузки на сердце и тиреотоксикоза.

2. Определено новое пороговое значение NT-proBNP — 556,4 пг/мл, которое позволит диагностировать ХСН у пациентов с сочетанием ИБС и тиреотоксикоза.

3. На фоне достижения медикаментозного эутиреоза у больных с диффузным токсическим зобом без ССЗ отмечалось выраженное уменьшение уровня NT-proBNP с достижением значения менее 125 пг/мл.

4. В условиях коморбидности у пациентов основной группы достоверное снижение концентрации NT-proBNP ниже рассчитанного порогового уровня свидетельствует о стойкой компенсации тиреотоксикоза и эффективном лечении ХСН.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларина В.Н., Чукаева И.И. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) // *Лечебное дело*. – 2016. – № 6. – С. 37–48.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2017. – Т.18. – № 1. – С. 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – №8. – С. 7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. – 2016. – №37. – С. 2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – №1. – С.7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
6. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction // *Eur J Endocrinol*. – 2012. – Т.167. – №5. – С.609–18. doi: 10.1530/EJE-12-0627167609-618.
7. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews // Endocrinology*. – 2010. – №6. – С.431–443. doi:10.1038/nrendo.2010.105.
8. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В., Гогова Л.М., Громова О.И., и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных // *Лечебное дело*. – 2016. – №3. – С. 78–84.
9. Исраилова В.К., Джолдыбеков Т.С., Батырбаева Д.Ж., Утегенова Ж.А., Муратова А.М., Сериков А.Г. Значение тестов на определение показателей натрийуретического гормона (В-типа) в кардиологической практике (Литературный обзор) // *Вестник КазНМУ*. – 2016. – №4. – С. 314–316.
10. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных // *Трудный пациент*. – 2013. – Т.11. – №7. – С. 22–32.
11. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // *Вестник РАМН*. – 2015. – Т.70. – №5. – С. 568–572. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1443
12. Андрияков Б.Г., Акименко В.Б., Демьяненко Н.Б., Матвеев О.Н., Половов С.Ф., Шендрикова Е.В. Повышение содержания в крови предсердного натрийуретического пептида у пациентов с тиреотоксическим синдромом – предиктор формирования сердечной недостаточности // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 2. – С. 27–28.
13. DeFilippi C.R., Christenson R.H., Gottdiener J.S., Kop W.J., Seliger S.L. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: The role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Т.55. – №5. – С.441–450. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.069

REFERENCES

1. Larina VN, Chukaeva II. Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (based on 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure). *Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal)*. 2016;6:37–48. (in Russ).
2. Mareyev VYU., Fomin IV., Ageyev FT., Arutyunov GP., Begrambekova YUL., Belenkov YUN. et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *Journal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. (in Russ). doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what should be done. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal (Russian Cardiology Journal)*. 2016;(8):7–13. (in Russ). doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. – 2016. – №37. – С. 2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7–81. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
6. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609–18. doi: 10.1530/EJE-12-0627167609-618
7. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2010;6:431–443. doi:10.1038/nrendo.2010.105
8. Aliyeva AM, Nikitin IG, Starodubova AV, Gogova LM, Gromova OI, Baykova IE et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal)*. 2016;3:78–84 (in Russ).
9. Israilova VK, Dzholdybekov TS, Bатыrbayeva DZH, Utegenova ZHA, Muratova AM, Serekov AG. The value of tests for the determination of natriuretic hormone (B-type) in cardiac practice (Literature review). *Vestnik KazNMU*. 2016;4:314–316 (in Russ).
10. Fedotova IN, Belopol'skiy AA, Sturov NV. The diagnostic significance of NT-proBNP in cardiac patients. *Trudnyy patsiyent (Difficult patient)*. 2013;11(7):22–32 (in Russ).
11. Burnasheva GA, Napalkov DA. Natriuretic peptides: use in modern cardiology *Vestnik RAMN*. 2015;70(5):568–572. (in Russ). doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1443
12. Andryukov BG, Akimenko VB, Demyanenko NB, Matveyev ON, Polovov SF, Shendrikova EV. An increase in the blood content of the atrial natriuretic peptide in patients with thyrotoxic syndrome is a predictor of the formation of heart failure. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2008;2:27–28 (in Russ).
13. DeFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Seliger S.L. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: The role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):441–450. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.069
14. Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journal Endocr. Res*. 2007;32(1-2):1–8.

14. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z., Mutaf I., Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism // *Journal Endocr. Res.* – 2007. – Т.32. – №1-2. – С.1-8.
15. Ertugrul D.T., Gursay A., Sahin M., Unal A.D., Pamuk B., et al. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism // *Journal of the National Medical Association.* – 2008. – Т.100. – №4. – С.401-405. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31272-4
16. Kato K., Murakami H., Isozaki O., Tsushima T., Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis // *Endocrine Journal.* – 2009. – Т.56. – №1. – С.17-27. doi: 10.1507/endocrj.k08e-145.
17. Pakula D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endokrynol Pol.* – 2011. – Т.62. – №6. – С. 523-8.
18. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A., Pedersen F., et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2004. – Т.60. – №1. – С.54-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
19. Li X., Yang X., Wang Y., Ding L., Wang J., Hua W. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study // *Journal of Cardiac Failure.* – 2014. – Т.20. – №7. С.506-512. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.002
20. Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851> (ссылка активна на 30.01.18)
21. Siu C.W., Yeung C.Y., Lau C.P., Kung A.W., Tse H.F. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // *Heart.* – 2007 Apr. – Т.93. – №4. – С.483-487. doi: 10.1136 / hrt.2006.100628.
15. Ertugrul DT, Gursay A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, et al. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Journal of the National Medical Association.* 2008;100(4):401-405. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31272-4
16. Kato K, Murakami H, Isozaki O, Tsushima T, Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocrine Journal.* 2009;56(1):17-27. doi: 10.1507/endocrj.k08e-145
17. Pakula D, Marek B, Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(6):523-8.
18. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):54-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
19. Li X, Yang X, Wang Y, Ding L, Wang J, Hua W. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study. *Journal of Cardiac Failure.* 2014;20(7):506-512. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.002
20. Tarbeyeva NS, Smirnova EN An integrated approach in detecting cardiovascular dysfunction in patients with thyrotoxicosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 3. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851> (Accessed on January 30, 2018) (in Russ).
21. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007 Apr; 93(4):483-487. doi: 10.1136 / hrt.2006.100628.

Информация об авторах

Пащенко Екатерина Владимировна, врач-эндокринолог, заведующая приемным отделением, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2754-3382. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Кудинов Владимир Иванович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Коломацкая Ольга Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Получено / Received: 26.03.2018

Принято к печати / Accepted: 01.06.2018

Information about the authors

Ekaterina V. Pashchenko, Head emergency department of Rostov Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2754-3382. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com

Anna I. Chesnikova, PhD, prof., Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Vladimir I. Kudinov, PhD, Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Vladimir P. Terentyev, PhD, prof., Head of the department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Olga E. Kolomatskaya, PhD, Department of internal medicine № 1, assistant. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 579.835.12:575.25: 616-092

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86

Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской областях

В.М. Сорокин¹, Р.В. Писанов¹, А.С. Водопьянов¹, Е.В. Голубкина², Е.А. Березняк¹¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: изучить инфицированность бактериями *Helicobacter pylori* взрослого и детского населения Ростовской и Астраханской области, определить частоту встречаемости факторов патогенности *H. pylori* у разных возрастных групп населения. **Материалы и методы:** обследованы 118 взрослых и 112 детей. Наличие ДНК *H. pylori* и факторов патогенности CagA и VacA в биопсийном материале слизистой оболочки антрального отдела желудка определяли методом полимеразной цепной реакции. **Результаты:** для детской популяции характерен значительно меньший процент *H. pylori*-позитивных пациентов. Превалирующим генотипом *H. pylori* в детской популяции является авирулентный генотип Vac s2m2 (60 %) (χ^2 : $p < 0,005$). Для взрослого населения Ростовской области генотип CagA+VacA s1VacA m1 является маркером язвенной болезни. **Заключение:** проведенные исследования позволили установить различия в инфицированности населения бактериями *H. pylori* и частоте распространения вирулентных генотипов в зависимости от региона, возраста и тяжести патологии.

Ключевые слова: *H. pylori*, факторы патогенности, хронический гастрит, язвенная болезнь, взрослые, дети.

Для цитирования: Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской областях. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):81–86. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86

Контактное лицо: Сорокин Владимир Михайлович, soroka53@mail.ru.

Comparative analysis of genotypes of *Helicobacter pylori* strains in the Rostov and Astrakhan regions

V.M. Sorokin¹, R.V. Pisanov¹, A.S. Vodop'janov¹, E.V. Golubkina², E.A. Bereznjak¹¹Rostov-on-Don Institute for Plague Control, Rostov-on-Do, Russia²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Objective: to study the infection of the adult and children's population of the Rostov and Astrakhan regions by the bacteria *Helicobacter pylori*, to determine the frequency of *H. pylori* pathogenicity factors in different age groups of the population. **Materials and methods:** 118 adults and 112 children were examined. The presence of *H. pylori* DNA and the pathogenicity factors of CagA and VacA in the biopsy material of the mucous membrane of the antrum of the stomach was determined by PCR. **Results:** a significantly smaller percentage of *H. pylori*-positive patients is characteristic of the child population. The prevalent *H. pylori* genotype in the infant population is the avirulent genotype Vac s2m2 (60%) (χ^2 : $p < 0.005$). Genotype CagA + VacAs1 VacAm1 is a marker of peptic ulcer for adult population of the Rostov region. **Conclusion:** The conducted studies allowed to establish differences in infection of the population with *H. pylori* bacteria and the frequency of the distribution of virulent genotypes depending on the region, age and severity of the pathology.

Key words: *H. pylori*, pathogenicity factors, chronic gastritis, peptic ulcer, adults, children.

For citation: Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodop'janov A.S., Golubkina E.V., Bereznjak E.A. Comparative analysis of genotypes of *Helicobacter pylori* strains in the Rostov and Astrakhan regions. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):81–86. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86

Corresponding author: Vladimir M. Sorokin, soroka53@mail.ru.

Введение

Helicobacter pylori ассоциируют со многими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Этим возбудителем инфицировано около 60 % населения планеты, что позволяет считать хеликобактериоз одной из наиболее распространенных в мире инфекций. В индустриально развитых странах инфицированность составляет около 50%; в развивающихся странах этот показатель достигает 90 % [1,2]. В странах Запада и Австралии инфицированность населения (превалентность инфекции) сравнительно невелика: инфицированы 30–40 % населения, в том числе 5–15 % детей и 40–50 % взрослых [3]. В развивающихся странах инфицированность общей популяции населения достигает 80–90 % и более, для детских контингентов находится на уровне 50–75 %. В Японии инфицированы около 20 % детей и 74 % взрослых [3]. Инфицированность *H. pylori* взрослого населения России варьируется от 50 до 80 %, а в некоторых регионах приближается к 100 % [1,4]. В Хакасии, Новосибирске, Санкт-Петербурге инфицированы от 80 до 95 % взрослого населения [4–6]. Инфицированность детей в Санкт-Петербурге в 90-е гг. была на уровне 44 % [7], в Новосибирске — 30–75 %, в Хабаровском крае в 2001 г. — 56 % [8].

На данном этапе выделяют следующие типы эпидемиологического процесса инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*:

Свойственный развитым странам, характеризующийся умеренной инфицированностью *H. pylori* (поражено до 50 % совокупного населения и до 10% детей), устойчивым снижением инфицированности (так называемый эффект когортного снижения инфицированности *H. pylori*), умеренной частотой CagA+ штаммов.

Иной для развивающихся стран. Максимальные уровни присутствия *H. pylori* (до 50 % и выше среди детей, 90 % и выше у взрослых); максимально высокая распространенность CagA+ штаммов (выше 90 %, независимо от клинической формы заболевания); отсутствие когортного эффекта снижения уровня инфицирования *H. pylori*; стабильно высокая заболеваемость желудочно-кишечного тракта.

Характерный для России высокий уровень распространенности *H. pylori*. Умеренная распространенность CagA-позитивных штаммов, их преимущественная связь с более тяжелой патологией; отсутствие когортного эффекта снижения инфицированности населения; резкое повышение частоты ХГ и ЯБ у детей и подростков [3].

Вирулентность штаммов *H. pylori* зависит от цитотоксических генов *cagA* и *vacA*. Наличие гена *cagA* отмечено у 50–70 % штаммов *H. pylori*. Обследуемые, инфицированные *cagA*-позитивными штаммами, обычно демонстрируют более сильный воспалительный ответ и подвержены большему риску развития пептической язвы или рака желудка. Ген *cagA* присутствует примерно у 60 % штаммов из Западной популяции и более чем у 90 % штаммов, циркулирующих в популяциях Юго-Восточной Азии. Эпидемиологические исследования показали, что клиническое инфицирование *cagA*-позитивными *H. pylori* штаммами с большей вероятностью приводит к пептической язве, чем инфицирование *cagA*-негативны-

ми штаммами. Ген *vacA* присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori*. Показано, что вакуолизирующая активность разных штаммов *H. pylori* неодинакова и обусловлена гетерогенностью *vacA* гена в сигнальном (s) и среднем (m) регионах. Вакуолизирующая активность является высокой у штаммов *H. pylori* с s1/m1 генотипом, умеренной — у штаммов с s1/m2 генотипом и отсутствует у штаммов подтипа s2/m2. Генотип s1 встречается чаще при язвенной болезни, чем при функциональной диспепсии в Европе (91,9 % и 73,6 % случаев соответственно) и США (77,6 и 56,6 %). Однако в Юго-Восточной Азии частота этого генотипа была одинакова и более высока (99,7 %), чем в странах Запада и не коррелирует с тяжестью заболеваний. Вопрос о самостоятельности роли *vacA* s1-генотипа как фактора, влияющего на развитие язвенной болезни или рака, остается невыясненным. В то же время большая часть *vacAs1*-штаммов содержат *cagA* ген. С другой стороны, очевидно, что существуют географические и этнические особенности как распространения генотипов *H. pylori*, так и их связи с болезнями.

За рубежом проводится постоянный мониторинг инфекции *H. pylori* у разных возрастных групп. В России такие исследования весьма ограничены. Распространенность *H. pylori* у детей и подростков изучена недостаточно, что можно отнести и к регионам юга России. Имеются лишь единичные сообщения о распространенности *H. pylori*-инфекции в Ростовской области [9,10].

Цель исследования — определить инфицированность бактериями *H. pylori* взрослого и детского населения Ростовской, а также взрослого населения Астраханской области, определить возможную взаимосвязь между распределением факторов патогенности *vacA*, *cagA* и тяжестью течения заболеваний.

Материалы и методы

Были обследованы 58 взрослых, проживающих в Ростовской области (РО), 60 взрослых из Астраханской области (АО) и 112 детей в возрасте 5–15 лет из Ростовской области. У всех обследуемых проводили эзофагогастроудоденоскопию. Выделение ДНК из биоптатов проводили с помощью набора «Проба НК» (ДНК-Технология, г.Москва). Наличие ДНК *H. pylori* в биопсийном материале определяли методом ПЦР с праймерами к фрагменту 16S RNA *H.pylori* [11]. Для определения CagA и VacA генотипов *H.pylori* использовали метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей в одной реакции определять наличие CagA-гена и субтипы гена VacA [12]. Для анализа продуктов амплификации применяли электрофорез в 6 % полиакриламидном геле (ПАГ) для лучшего разрешения фрагментов в данном диапазоне молекулярных масс. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев χ^2 и метода ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

ДНК *H.pylori* была обнаружена в биопсийном материале у 62 % взрослых (РО), 58 % взрослых (АО) и 39 % детей (РО). Сравнительное изучение CagA и VacA генотипов *H.pylori*, выявленных у больных с гастродуоденальными

заболеваниями в Ростовской (РО) и Астраханской (АО) областях показало, что частота выявления *CagA*+ генотипов была несколько выше в РО — 81 % против 71 % (АО). Статистически значимые различия были выявлены для аллельного варианта *s1* гена *VacA* — 83 % (РО) против 60 % (АО) — и сочетания генотипов *CagA*+*s1* — 75 % (РО) против 57 % (АО). Следует также отметить достоверные различия между частотой выявления слабовирулентных вариантов *H.pylori* *VacAs2m2* — 17 % (РО) против 37 % (АО) (табл.1).

Анализ данных методом ранговой корреляции Спирмена позволил выявить умеренную, но высоко значимую связь между генотипами *CagA*+ и *VacA* *s1* ($k=0,46$, $p=0,006$), *CagA*+ и *VacAm1* ($k=0,49$, $p=0,003$), *VacA* *s1* и *VacAm1* ($k=0,44$, $p=0,009$), штаммов *H.pylori*, циркулирующих в Ростовской области.

Ранее было показано, что сочетания генотипов *H.pylori* у взрослого населения имеют свои географические особенности. Значительно менее изучена распространённость различных штаммов *H.pylori* среди детского населения Российской Федерации. Проведено сравнительное генотипирование по генам вирулентности (*cagA* и *vacA*) методом ПЦР биопсийного материала у двух возрастных групп больных с гастродуоденальной патологией. Генотипирование по *Cag A*, *Vac A* генам проводили в двух

клинических подгруппах взрослых (подгруппа с диагнозом хронический гастрит (ХГ) и подгруппа с диагнозом язвенная болезнь (ЯБ)). Обнаружены различия частотного распределения *cagA* и *vacA*-генотипов у взрослого и детского населения Ростовской области. *Cag A*-положительный генотип выявлен у 87 % больных с ХГ и 76 % больных с ЯБ, тогда как у детей этот генотип выявлялся значительно реже (40 %) ($p=0,05$). Частота выявления *Vac s1* (28 %) и *Vac m1* (28 %) генотипов *H. pylori* у детей также была достоверно меньше, чем у взрослого населения, соответственно 87 и 40 % в группе ХГ, и 81 и 47 % в группе ЯБ ($p=0,05$) (табл. 2).

Анализ данных методом ранговой корреляции Спирмена позволил выявить только в группе больных язвенной болезнью умеренную, но высоко значимую связь между генотипами *CagA*+ и *VacA* *s1* ($k=0,49$, $p=0,003$), *CagA*+ и *VacAm1* ($k=0,61$, $p=0,004$), *VacA* *s1* и *VacAm1* ($k=0,51$, $p=0,02$), штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Ростовской области. Следовательно, генотип *CagA*+ *VacA* *s1*/*VacA* *m1* является маркером ЯБ для взрослого населения Ростовской области.

Суммарная частота выявления цитотоксичных *Vac s1m1* и *Vac s1m2* генотипов *H. pylori* у взрослого насе-

Таблица/Table 1

Частоты встречаемости *CagA* и *VacA* генотипов
Frequencies of H. pylori genotype

Генотип <i>H.pylori</i> <i>H.pylori genotype</i>	Ростовская область, % <i>Rostov region, %</i>	Астраханская область, % <i>Astrakhan region, %</i>
<i>cagA</i> +/ <i>cagA</i> +	81	71
<i>vacAs1</i> / <i>vacAs1</i>	83*	60
<i>vacAm1</i> / <i>vacAm1</i>	44	49
<i>vacAs1m1</i> / <i>vacAs1m1</i>	44	46
<i>vacAs1m2</i> / <i>vacAs1m2</i>	39*	14
<i>vacAs2m1</i> / <i>vacAs2m1</i>	0	3
<i>vacAs2m2</i> / <i>vacAs2m2</i>	17*	37
<i>cagA</i> + <i>vacAs1</i> / <i>cagA</i> + <i>vacAs1</i>	75*	57

Примечание: * — статистически значимо $p=0,05$

Note: * — statistically significant $p = 0.05$

Таблица/Table 2

Частотное распределение основных генотипов *H.pylori*
Frequencies of major H. pylori genotype

Генотип <i>H.pylori</i> <i>H.pylori genotype</i>	Первая группа (ХГ), % <i>Group I (CG), %</i>	Вторая группа (ЯБ), % <i>Group II (PU), %</i>	Третья группа (ХГ-дети), % <i>Group III (CG-children), %</i>
<i>cagA</i> +/ <i>cagA</i> +	87	76	40*
<i>vacAs1</i> / <i>vacAs1</i>	87	81	28*
<i>vacAm1</i> / <i>vacAm1</i>	40	48	28

Примечание: * — статистически значимо $p=0,05$

Note: * — statistically significant $p = 0.05$

Таблица/ Table 3

Суммарные частоты основных генотипов *H. pylori*
Total frequencies of major *H. pylori* genotype

Генотип <i>H. pylori</i> <i>H. pylori</i> genotype	Первая группа (ХГ), % Group I (CG), %	Вторая группа (ЯБ), % Group II (PU), %	Третья группа (ХГ-дети), % Group III (CG-children), %
cagA+/ cagA+	87	76	40*
vacAs1/ vacAs1	87	81	28*
vacAm1/vacAm1	40	48	28
vacAs1m1/ vacAs1m1	40	48	16*
vacAs1m2/ vacAs1m2	47	33	12*
vacAs2m1/ vacAs2m1	0	0	12
vacAs2m2/ vacAs2m2	13	19	60*

Примечание: * — статистически значимо $p=0.05$.

Note: * — statistically significant $p = 0.05$.

ния (более 80 %) значительно превышала таковую у детей (28 %). Преобладающим генотипом *H. pylori* в детской популяции является авирулентный генотип Vac s2m2 (60 %). Следует также отметить выявление у детей трех штаммов *H. pylori* с редким для России генотипом Vac s2m1 (табл.3).

Обсуждение

В России, в целом, общая эпидемиологическая картина инфицированности отсутствует. Серологические исследования были проведены лишь в некоторых регионах, что связано со сложностью их проведения и высокой стоимостью. При изучении инфицированности населения некоторых регионов Сибири и Дальнего Востока были получены следующие данные: в Новосибирске антитела к *H. pylori* обнаружены у 86 % взрослого населения, в Ханты-Мансийске — 77 %, в Туве — 83 %, в Якутии — 70 %, на Чукотке — 77 %, в Перми — 65 % [13]. В Москве инфицированность взрослого населения достигает экстремального значения — 88 % [14]. В Санкт-Петербурге в 2007–2009 гг. были инфицированы 63 % взрослого населения и 40 % детей [15]. В других регионах инфицированность детского населения еще выше: 48 % — в Перми, а в Омске — от 63 до 86 % [13]. У детей, аналогично взрослому населению, отмечаются региональные колебания показателей инфицированности бактерией: в Центральной Сибири у европеоидов — 71,6 %, в Эвенкии — 75,9 % у европеоидов и 86,3 % у эвенков [16], в Якутии — у 3,6 % дошкольников и у 73,2 % подростков, в Тыве — у 55,2 % школьников с синдромом диспепсии [16]. Следует отметить умеренные значения присутствия *H. pylori* в РО и АО и их близость к таковым в Санкт-Петербурге.

Наряду с показателями инфицированности важное значение имеет сочетание CagA и VacA генов у *H. pylori*. Ранее было показано, что в Санкт-Петербурге большинство штаммов *H. pylori* содержат ген cagA (81,63 %). При этом зафиксирована высокая частота субтипов vacAs1 (85,7 % против 83 % (РО) и 60 % (АО)), vacAs1m1 (57,14 %) [17], тогда как в РО — 44 % и 49 % (АО), который так-

же имеет высокую корреляцию с cagA. Субтип vacAs1m2 отмечен у 21 % штаммов (39 % — РО, 14 % — АО), а субтип vacAs2m2 — у 14 % (17 % — РО, 37 % — АО). Таким образом, структура генотипов *H. pylori* в Ростовской области сходна с таковой в Санкт-Петербурге с небольшой разницей в частоте субтипа vacAs1m2. В Казани ген cagA присутствует у 19 (32,8 %) из 58 взрослых пациентов и 13 (26,5 %) из 49 детей, различия статистически не значимы ($p=0,313$). Субтип vacAs1 был отмечен у 70,7 % взрослых. Частота субтипа vacAs2m2 среди взрослых пациентов Казани составила 24,6 % (14/58). Как наиболее частый отмечен субтип vacAs1m2 — 53,4 %. Сходные данные были получены в Казани и в 2004 г. [18]. Таким образом, принципиальные различия в сочетании генотипов *H. pylori* в различных регионах связаны с долей cagA + штаммов. Согласно данным литературы, генотип CagA+vacAs1 является наиболее вирулентным и может приводить к развитию лимфомы желудка.

Серологических данные, полученные в Санкт-Петербурге в 2007–2011 гг. продемонстрировали высокую долю CagA — 73 %, в среде детей и подростков, что значительно превышает таковую в РО (40 %) [19]. Основным признаком, отличающим популяцию *H. pylori* у детского и взрослого населения России, является более низкая доля CagA-позитивных штаммов у детского населения, исключением является высокое ее значение в Санкт-Петербурге (73 %). К региональным особенностям можно отнести более высокое содержание vacAs1-генотипа в Башкортостане и Владивостоке (65 % и 60 %), по сравнению с РО и Казанью (28 % и 37 %) и преобладающий авирулентный генотип vacAs2m2 (60 % и 43%) в РО и Казани. Структура популяции *H. pylori* у детского населения РО наиболее близка к таковой в Казани.

Заключение

Несмотря на территориальную близость и сходные климатические и социально-экономические условия, в Ростовской области циркулируют штаммы *H. pylori* с генотипами, имеющими более высокий потенциал ви-

рулентности, чем штаммы, выявленные в Астраханской области. Полученные данные согласуются с предположением о наличии региональных особенностей распространения штаммов хеликобактера.

Проведенное исследование позволило выявить более низкую инфицированность *H. pylori* детской популяции в Ростовской области по сравнению с взрослым населением и преобладание авирулентных генотипов *H. pylori* у детского населения по сравнению с другими регионами РФ. В последнее время были высказаны обоснованные предположения о связи ряда вирулентных факторов *H.*

pylori (в частности, генотипа *cagA+* *vacAs1*) с формированием клинического исхода болезни в детском возрасте от гастрита до язвенной болезни [20,21]. Следовательно, мониторинг структуры популяции *H. pylori* у детского населения регионов России необходим для прогнозирования клинического развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rothenbacher D., Brenner H. Burden of *H. pylori* and diseases in developed countries; recent developments and future implications // *Microb. Infect.* – 2003. – Vol.8. – N 5. – P. 693–703.
2. Frenck R., Clemens J. *Helicobacter* in the developing world // *Microb. Infect.* – 2003. – Vol.8. – N 5. – P. 705–713. doi: 10.4103/1319-3767.54743
3. Жебрун А.Б. *Инфекция Helicobacter pylori*. – СПб: Феникс; 2006.
4. Malaty H., Paykov V., Bykova O. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia // *Helicobacter*. – 1996. – N 1. – P. 82–87.
5. Reshetnikov O., Haiva V., Granberg C. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Siberia // *Helicobacter*. – 2001. – Vol.4. – N 6. – P. 331–336.
6. Safonova N., Zhebrun A., Noskov F. The role of helicobacteriosis in the gastro-enteropathology in Saint-Petersburg // *Helicobacter pylori and the new concepts in gastro-duodenal disease*. Charles University, Prague–Czechoslovakia. – 1992. – P.31. (In Russ.)
7. Наумова Л.А., Майков В.Г., Черняева О.Е. Динамика частоты выявления *H. pylori* у детей // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2002. – N. 2-3. 0 – С. 87.
8. Решетников О.В., Курилович С.А. Распространенность хеликобактериоза в некоторых районах Сибири по данным серологических исследований // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2000. – N 3. – С. 32–34.
9. Березняк Е.А., Сорокин В.М., Карпова И.О., Ступина Н.А., Терентьев А.Н. Особенности генотипов штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Ростовской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2013. – Т. 71. – № 4. – С.30-33.
10. Дудникова Э.В., Гилис Э.В., Зазьян А.В., Зазьян В.Г., Бухтоярова М.В., Бадьян А.С., Азиева Н.У. Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* *cagA*, *vacA*, *dupA* на формирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей // *Медицинский вестник Юга России*. – 2016. – № 2. – С. 51–53. doi: 10.21886/2219-8075-2016-2-51-53
11. Cabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay // *J.Med.Microbiol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1021–1029.
12. Chattopadhyay R.P., Ramamurthy T., Chowdhury A., Santra A., Dhali G. K. Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* Directly from Biopsy Specimens // *J.Clin.Microbiology*. – 2004. – Vol. 42. – No. 6. – P. 2821–2824. doi: 10.1128/JCM.42.6.2821-2824.2004
13. Абдулхаков Р.А. Распространенность *Helicobacter pylori* // *Казанский медицинский журнал*. – 2002. – Т. – № 5. – С. 365–367.

REFERENCES

1. Rothenbacher D., Brenner H. Burden of *H. pylori* and diseases in developed countries; recent developments and future implications. *Microb.Infect.* 2003;8(5):693-703.
2. Frenck R, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microb.Infect.* 2003;8(5):705-713. doi: 10.4103/1319-3767.54743
3. Zhebrun AB. *Helicobacter pylori* infection. Saint-Petersburg: Phoenix;2006. (In Russ.)
4. Malaty H, Paykov V, Bykova O. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter*. 1996;1:82-87.
5. Reshetnikov O, Haiva V, Granberg C. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Siberia. *Helicobacter*. 2001;4(6):331-336.
6. Safonova N, Zhebrun A, Noskov F. The role of helicobacteriosis in the gastro-enteropathology in Saint-Petersburg. *Helicobacter pylori and the new concepts in gastro-duodenal disease*. Charles University, Prague–Czechoslovakia. 1992.–P.31.
7. Naumova LA, Majkov VG, Chernjaeva OE. Dynamics of *H. pylori* detection frequency in children. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga*. 2002;2-3:87. (In Russ.)
8. Reshetnikov OV, Kurilovich SA. The prevalence of *Helicobacteriosis* in some regions of Siberia according to serological studies. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2000;3:32-34. (In Russ.)
9. Berezyak EA, Sorokin VM, Karpova IO, Stupina NA, Terentev AN. Features of genotypes of strains of *Helicobacter pylori* circulating in the Rostov Region. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2013;71(4):30-33. (In Russ.)
10. Dudnikova EV, Gilis EV, Zaz'yan AV, Zaz'yan VG, Buh-toyarova MV, Badian AS, Azyeva NU. The influence of factors pathogenicity of *Helicobacter pylori* *cagA*, *vacA*, *dupA* on the development of atrophic changes in the mucous membrane of the stomach in diseases of the gastrointestinal tract in children. *Medicinskij vestnik yuga Rossii*. 2016;2:51-53. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2016-2-51-53
11. Cabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *J.Med.Microbiol.* 2001;50:1021-1029.
12. Chattopadhyay RP, Ramamurthy T, Chowdhury A, Santra A, Dhali GK. Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* Directly from Biopsy Specimens. *J.Clin.Microbiology*. 2004; 42(6):2821–2824. doi: 10.1128/JCM.42.6.2821-2824.2004.
13. Abdulhakov RA. Prevalence of *Helicobacter pylori*. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2002; 5:365–367. (In Russ.)
14. German SV, Zykova IE, Modestova AV, Ermakov NV. Prevalence of *H. pylori* infection among the population of Moscow. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010;2:25–30. (In Russ.)
15. Svarval' AV, Ferman RS, Zhebrun AB. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among the population of the North-Western Federal District of the Russian Federation. *Zhurnal*

14. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2010. – № 2. – С. 25-30.
15. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2011. – № 4. – С. 84-88.
16. Вшивков В.А. Популяционная эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. Состояние проблемы в Сибири // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2014. – № 2. – С.126-133.
17. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Балабаш О.А., Ферман Р.С. Характеристика популяции *Helicobacter pylori* у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2013. – № 2. – С.90-96
18. Ахтереева А.Р., Давидюк Ю.Н., Файзуллина Р.А., Ивановская К.А., Сафин А.Г., Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р. Распространенность генотипов *Helicobacter pylori* у пациентов с гастродуоденальной патологией в Казани // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 98. – №5. – С.723-728. doi: 10.17750/KMJ2017-723
19. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007-2011 гг. // *Инфекция и иммунитет*. – 2012. – Т. 2. – № 4. – С. 741-746.
20. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *H. pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков // *Педиатрия*. – 2007. – Т. 86. – № 5. – С. 28-32.
21. Alarcon T, Martinez M, Urruzuno P. Prevalence of Cag A and Vac A antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active and non-active chronic gastritis // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2000. – Vol. 7. – No. 5. – P. 842-844. doi: 10.1128/CDLI.7.5.842-844.2000
- mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2011; 4:84–88. (In Russ.)
16. Vshivkov VA. Population epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. The state of the problem in Siberia. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2014; 2:126–133. (In Russ.)
17. Zhebrun AB, Svarval' AV, Balabash OA, Ferman RS. Characteristics of the population of *Helicobacter pylori* in patients with diseases of the gastrointestinal tract. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2013; 2:90–96. (In Russ.)
18. Ahtereeva AR, Davidyuk YUN, Fajzullina RA, Ivanovskaya KA, Safin AG, Safina DD, Abdulhakov SR. The prevalence of genotypes of *Helicobacter pylori* in patients with gastroduodenal pathology in Kazan. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;98(5):723–728. doi: 10.17750/KMJ2017-723. (In Russ.)
19. Svarval' AV, Ferman RS, Zhebrun AB. A study of the dynamics of the prevalence of infection due to *Helicobacter pylori* among different age groups of the population of St. Petersburg in 2007–2011. *Infekciya i immunitet*. 2012;2(4):741–746. (In Russ.)
20. Mishkina TV, Aleksandrova VA, Suvorov AN. Influence of various *H. pylori* genotypes on clinical endoscopic and morphological manifestations of chronic gastroduodenal diseases in children and adolescents. *Pediatriya*. 2007;86(5):28-32. (In Russ.)
21. Alarcon T, Martinez M, Urruzuno P. Prevalence of Cag A and Vac A antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active and non-active chronic gastritis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000;7(5):842–844.

Информация об авторах

Сорокин Владимир Михайлович, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1835-1496. E-mail: soroka53@mail.ru.

Писанов Руслан Вячеславович, к.б.н., заведующий лабораторией, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Водопьянов Алексей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID:0000-0002-9056-3231.

Голубкина Елена Вадимовна, к.м.н., ассистент, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Березняк Елена Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Vladimir M. Sorokin, PhD, Senior Researcher, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1835-1496. E-mail: soroka53@mail.ru.

Ruslan V. Pisanov, PhD, Head of the Laboratory, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Alexey S. Vodopyanov, PhD, Senior Researcher, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9056-3231.

Elena V. Golubkina, MD, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

Elena A. Bereznyak, Ph.D., Senior Researcher, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 20.07.2018

Принято к печати / Accepted: 20.09.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.833-002-031.14

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-87-90

Паранеопластическая полинейропатия, ассоциированная с раком яичника

А.Е. Чертоусова^{1,2}, И.В. Черникова¹, Т.О. Холодная², Л.В. Арасланова²¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

Представлено клиническое наблюдение пациентки с паранеопластической полинейропатией, ассоциированной с раком яичников. Особенностью данного случая является его относительная редкость. Стадийность развития неврологических нарушений в сочетании с данными лабораторной диагностики обусловили необходимость онкологического поиска, в результате которого выявлен рак яичников с метастазами в лимфоузлы. Гистологический диагноз верифицирован при биопсии и подтвержден иммуногистохимическим методом. Злокачественная опухоль выявлена через один год после появления первых признаков сенсорной полинейропатии, что подтверждает паранеопластическую природу неврологических нарушений. Своевременно начатое лечение по поводу злокачественной опухоли может привести к стабилизации неврологических симптомов.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, рак яичников, полинейропатия.**Для цитирования:** Чертоусова А.Е., Черникова И.В., Холодная Т.О., Арасланова Л.В. Паранеопластическая полинейропатия, ассоциированная с раком яичника. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):87-90. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-87-90**Контакты:** Чертоусова Анастасия Евгеньевна, Yanasata@yandex.ru.

Paraneoplastic polyneuropathy associated with ovarian cancer

A.E. Chertousova^{1,2}, I.V. Chernikova¹, T.O. Kholodnaya², L.V. Araslanova²¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

Clinical observation of a patient with a paraneoplastic polyneuropathy, associated with ovarian cancer, is presented. A feature of this case is its relative rarity. Stages of development of neurological disorders in combination with laboratory diagnostics data led to the need for oncological search, which resulted in the detection of ovarian cancer. The histological diagnosis is confirmed by immunohistochemical method. Malignant tumor was detected one year after the appearance of the first signs of sensory polyneuropathy, which confirms the paraneoplastic nature of neurological disorders. A timely treatment for a malignant tumor can lead to the stabilization of neurological symptoms.

Key words: paraneoplastic syndrome, ovarian cancer, polyneuropathy.**For citation:** Chertousova A.E., Chernikova I.V., Chlodnaya T.O., Araslanova L.V. Paraneoplastic polyneuropathy associated with ovarian cancer. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):87-90. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-87-90**Corresponding author:** Anastasiya E. Chertousova, Yanasata@yandex.ru.

Введение

Паранеопластические синдромы являются системными проявлениями злокачественных новообразований, не связанными с прямым действием опухоли или ее метастазов, инфекцией, коагулопатией, а также побочными эффектами лекарственной терапии [1,2]. Все паранеопластические синдромы делятся на 4 большие группы: эндокринологические, неврологические, гематологические/сосудистые и дерматологические [3]. В отличие от эндокринных синдромов, па-

ранеопластические неврологические синдромы (ПНС) в 80 % случаев диагностируются до выявления опухолевого процесса [4]. По частоте развития ПНС рак яичников находится на третьем месте после мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) и тимомы. В данной работе представлен редкий клинический случай наблюдения пациентки с полинейропатией, ассоциированной с раком яичника.

Материалы и методы

Больная Х, 68 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр в связи с болью и слабостью в ногах,

прогрессирующими в течение года. Из анамнеза известно, что пациентке ранее установлен диагноз хроническая сенсорная полинейропатия, назначались кортикостероиды, после чего состояние временно улучшилось. В ходе неврологического осмотра выявлена сенсомоторная полинейропатия. При выполнении стимуляционной электронной миографии диагностировано аксональное полиневритическое поражение. В лабораторных данных обращало на себя внимание повышение СОЭ до 36 мм/час, уровня Д-димера до 948 нг/мл (норма менее 700 нг/мл), b2-микроглобулина в сыворотке — 2,75 мг/л (норма 0,85–1,62 мг/л). При определении онкомаркеров в крови уровень СА 125 составил 2 618,3 ед/мл (норма < 35,00 ед/мл). Также отмечалось незначительное увеличение количества высокочувствительного белка острой фазы CRP-2 — 3,65 мг/л (норма < 3,00 мг/л). При иммунологическом исследовании выявлено повышение уровня иммуноглобулинов класса G до 17,8 г/л (норма 7,0–16,0 г/л).

Проведен онкопоиск. При ультразвуковом исследовании обнаружен объемный процесс в полости малого таза слева. По данным магнитно-резонансной томографии выявлены гиперпластические изменения в эндометрии, объемное образование левой тубовариальной области, патологические изменения в костях таза (вероятно, метастатического генеза) (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании лимфоузлов обнаружена лимфаденопатия передне-шейной группы с двух сторон. Выполнена биопсия надключичного лимфоузла справа, в ходе которой диагностирована опухоль. По данным иммуногистохимического исследования опухолевые клетки экспрессируют СК 7 (цитокератины), СА 125, часть клеток экспрессирует vimentin, также отмечается слабо выраженная фокальная экспрессия WT-1, в единичных комплексах выявлена экспрессия СК5/6. Маркер пролиферативной активности Ki-67 позитивен в ядрах 70 % клеток. Таким образом, можно говорить о метастатической опухоли, вероятно из яичника (рис. 2).

Пациентке установлен диагноз рак яичников T1N1M1, генерализация опухолевого процесса, клиническая группа 2; паранеопластическая сенсо-моторная полинейропатия. Назначены антиконвульсанты, после чего болевой синдром в конечностях регрессировал. Больная направлена к онкологу для дальнейшего лечения.

Результаты

В основе развития паранеопластических неврологических синдромов лежит механизм перекрестной аутоиммунной реакции, при котором вырабатываются онконев-

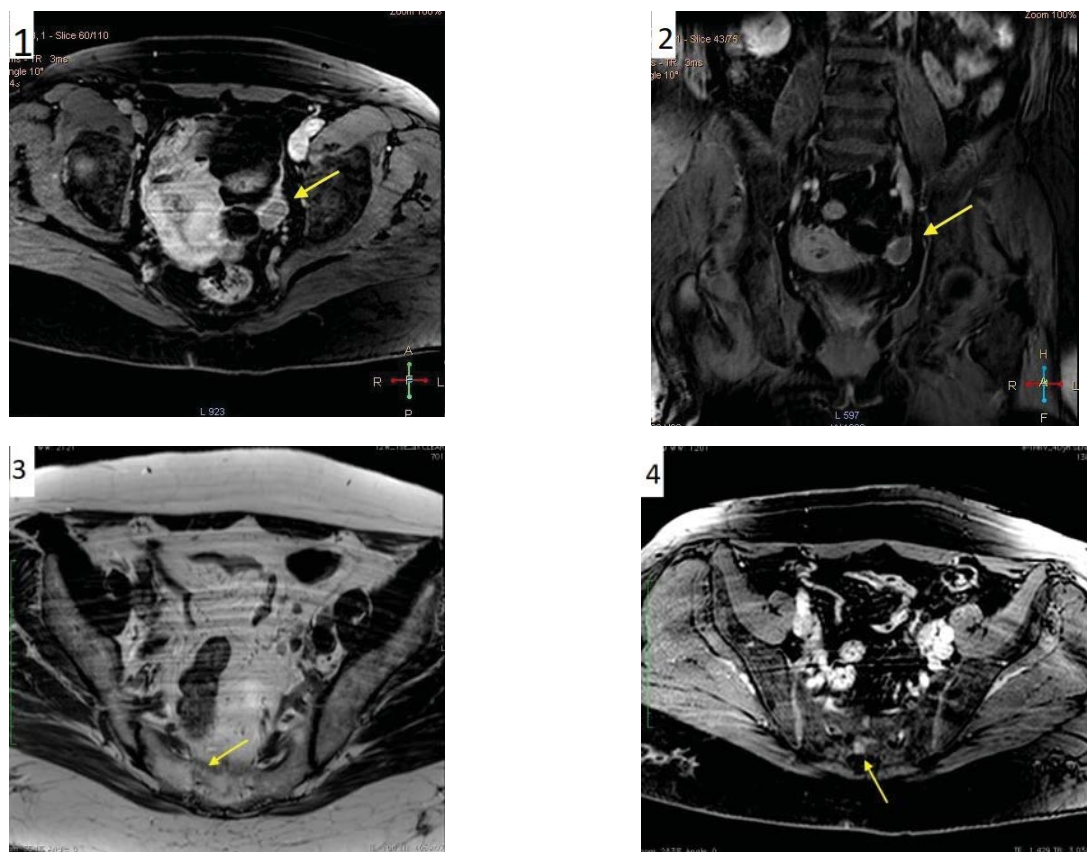


Рисунок 1. МРТ органов малого таза: T1 с контрастным усилением в аксиальной (1) и коронарной (2) проекциях — стрелками обозначена опухоль левого яичника; на T2 в аксиальной проекции (3) стрелкой обозначена зона патологических изменений в правых отделах крестца; в режиме T1 с контрастным усилением (4) в аксиальной проекции стрелкой обозначена зона накопления контраста в правых отделах крестца (предположительно — метастаз).
Figure 2. Histological specimens of the removed lymph node with metastatic tumor: a — staining with hematoxylin-eosin (x200); b — determination of CA-125 marker expression (x200); c — expression of proliferative activity of Ki-67 (x100); d — expression of cytokeratin CK 7 (x 100).

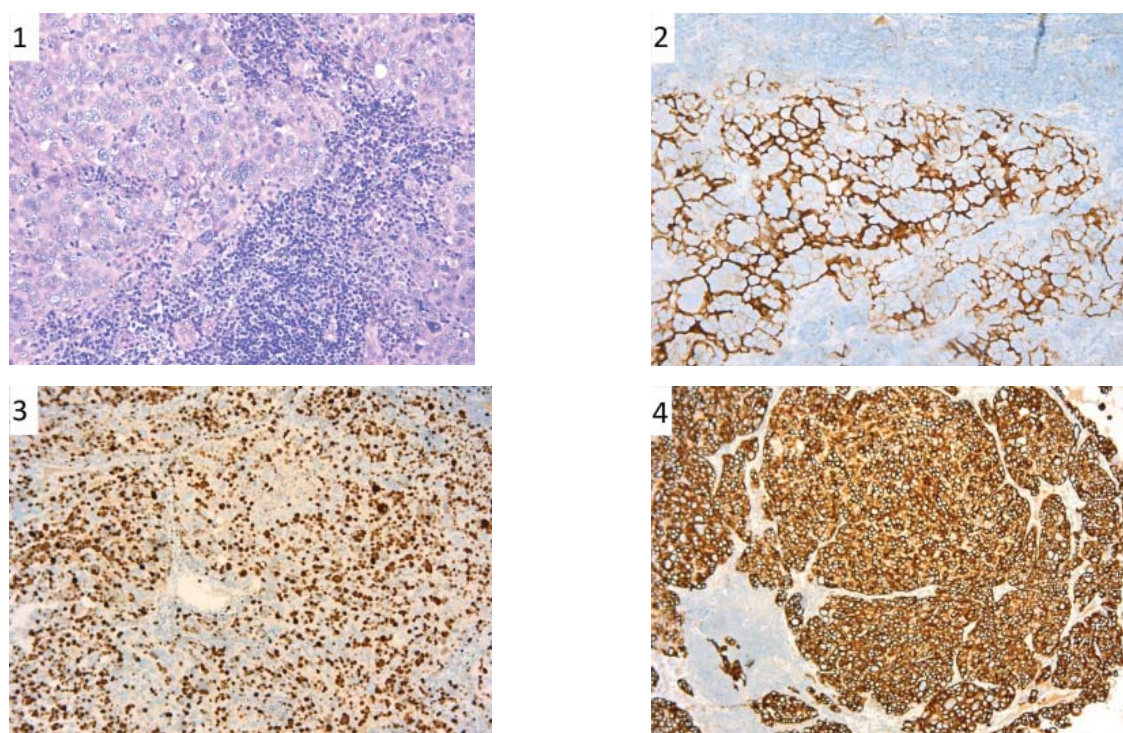


Рисунок 2. Гистологические препараты удаленного лимфоузла с метастатической опухолью: 1 — окраска гематоксилином-эозином (x200); 2 — определение экспрессии маркера СА — 125 (x200); 3 — экспрессия пролиферативной активности Ki — 67 (x100); 4 — экспрессия цитокератина СК 7 (x100).

Figure 2. Histological specimens of the removed lymph node with metastatic tumor: a — staining with hematoxylin-eosin (x200); b — determination of CA-125 marker expression (x200); c — expression of proliferative activity of Ki-67 (x100); d — expression of cytokeratin CK 7 (x 100).

ральные антитела к компонентам опухоли и нормальной нервной ткани [4]. В отличие от МКРЛ, где ПНС представлены множественными вариантами, соответствующими большому разнообразию специфических антител, при раке яичников обычно возникает две формы неврологических заболеваний — мозжечковая дегенерация (анти-Yo антитела) и энцефаломиелит (анти-NMDAR антитела). При развитии подострой мозжечковой симптоматики у женщин необходимо определение анти-Yo антител. В случае положительного серологического результата некоторые авторы рекомендуют сальпинго-овариэктомию и гистерэктомию для профилактики развития рака [1].

Другие варианты паранеопластических синдромов, в частности, полинейропатия, у больных с онкогинекологической патологией носят очень редкий характер. В ретроспективном исследовании Rojas-Marcos I. et al. (2003) из 43 случаев пациентов с онкогинекологической патологией в 37 выявлена мозжечковая дегенерация, в 5 — сенсорная полинейропатия, и в одном — опсоклонус. При этом среди 5 случаев с полинейропатией в двух выявлены анти-Hu антитела [5].

Некоторые источники свидетельствуют о том, что сенсо-моторная полинейропатия является самым частым паранеопластическим неврологическим осложнением карциноматозного процесса и может быть диагностирована электрофизиологическими методами в 50 % наблюдений [6]. При МКРЛ частота развития полинейропатии может достигать 64 % случаев [1].

G. Cavaletti et al. (1990) обследовали 58 пациенток с раком яичников и пришли к выводу, что истинная частота субклинических форм нейропатий достаточно высока. В первой стадии болезни полинейропатия носит характер сенсорной, а в третьей — моторной. Авторы сообщают, что степень выраженности паранеопластической полинейропатии повышается по мере прогрессирования онкологического процесса [7].

Стадийность развития полинейропатии отмечалась и в данном случае. Симптомы постепенно развивались в течение года до выявления онкологического заболевания. Единственным отклонением в лабораторных анализах являлось стойкое повышение СОЭ в течение 10 лет. При электронейромиографическом исследовании были получены признаки аксональной полинейропатии без каких-либо специфических паттернов. Основанием к соматическому скринингу послужили данные анамнеза, прогрессирующая неврологическая симптоматика и изменения в лабораторных показателях.

Согласно современным рекомендациям, все диагностические признаки ПНС делят на достоверные и вероятные. Одним из достоверных критериев является наличие классического паранеопластического синдрома и карциноматозного процесса, развившегося в течение 5 лет после появления неврологической симптоматики [8]. В данном наблюдении в начальном периоде развития полинейропатии отмечались исключительно сенсорные нарушения, что можно расценить как классический ПНС.

Через один год после появления первых неврологических симптомов выявлена злокачественная опухоль яичников. Таким образом, можно говорить о достоверном диагностическом критерии паранеопластического неврологического синдрома.

Выводы

Описанное редкое клиническое наблюдение подтверждает целесообразность тщательного соматического

обследования пациентов с впервые выявленной хронически протекающей полинейропатией. Стадийность развития неврологических нарушений может свидетельствовать о паранеопластической природе процесса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Darnell R.B., Posner J.B. eds. *Paraneoplastic syndromes*. New York: Oxford University Press, 2011; 7–17.
2. Yu H., Fu R., Wang H., Liu H. & Shao Z. Paraneoplastic Evans syndrome in a patient with adenocarcinoma of the lung: A case report. // *Thoracic cancer*. – 2017; 8: 57–60. DOI: 10.1111/1759-7714.12398
3. Hudson C.N., Curling M., Potsides P., Lowe D.G. Paraneoplastic syndromes in patients with ovarian neoplasia. // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1994. – №87(6). P. 368–369.
4. Pelosof L.C., Gerber D.E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. – 2010. – №85(9). – P. 838–854. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.
5. Rojas-Marcos I., Rousseau A., Keime-Guibert F., Reñé R., Cartalat-Carel S., Delattre J.Y., Graus F. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. // *Medicine (Baltimore)*. – 2003. №82(3). – P. 216–23. DOI: 10.1097/01.md.0000076004.64510.ce
6. McLeod J.C. Carcinomatous neuropathy. In Dyck P.I., Thomas P.K., Lambert E., Bunge R. (eds) *Peripheral neuropathy*. Saunders, Philadelphia. – 1984: 2180–2190.
7. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L., Marzola M., Pittelli M. R., Tredici G. The incidence and course of paraneoplastic neuropathy in women with epithelial ovarian cancer. // *Journal of Neurology*. – 1991. – №238. – P. 371–374.
8. Dalmau J., Rosenfeld M. R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurology*. – 2008. – №7(4). – P.327–340. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7.

Информация об авторах

Чертоусова Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ; врач-невролог ГАУ РО ОКДЦ, Yanasata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5498-2415>.

Черникова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ; Chernikowa2015@yandex.ru.

Холодная Татьяна Олеговна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической патоморфологии и молекулярно-биологических исследований ГАУ РО ОКДЦ; Tatiana_holodnaya@mail.ru.

Арасланова Лариса Вакильевна, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики ГАУ РО ОКДЦ; Larisa.araslanova@gmail.com.

REFERENCES

1. Darnell RB, Posner JB. eds. *Paraneoplastic syndromes*. New York: Oxford University Press, 2011; 7–17.
2. Yu H, Fu R, Wang H, Liu H & Shao Z. Paraneoplastic Evans syndrome in a patient with adenocarcinoma of the lung: A case report. *Thoracic cancer*. – 2017; 8: 57–60. DOI: 10.1111/1759-7714.12398
3. Hudson CN, Curling M, Potsides P, Lowe DG. Paraneoplastic syndromes in patients with ovarian neoplasia. *J R Soc Med*. 1994; 87(6):368–9.
4. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(9): 838–854. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099
5. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, Reñé R, Cartalat-Carel S, Delattre JY, Graus F. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(3):216–23. DOI: 10.1097/01.md.0000076004.64510.ce
6. McLeod JC. Carcinomatous neuropathy. In Dyck P.I., Thomas P.K., Lambert E., Bunge R. (eds) *Peripheral neuropathy*. Saunders, Philadelphia. – 1984: 2180–2190.
7. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Marzola M, Pittelli MR, Tredici G. The incidence and course of paraneoplastic neuropathy in women with epithelial ovarian cancer. *J Neurol*. 1991; 238: 371–374.
8. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):327–340. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7

Information about the authors

Anastasiya E. Chertousova, researcher in Department of Neurology, Faculty of Postgraduate Education RostSMU; neurologist at the Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Yanasata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5498-2415>.

Irina V. Chernikova, PhD, Head of Department of Neurology, Faculty of Postgraduate Education RostSMU; Chernikowa2015@yandex.ru.

Tat'yana O. Kholodnaya, PhD, Head of Department of Clinical Pathomorphology and Molecular Biological Research at the Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre; Tatiana_holodnaya@mail.ru.

Araslanova Larisa Vakil'yevna, PhD, Head of Department of Radiological diagnostics at the Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre; Larisa.araslanova@gmail.com.

Получено / Received: 25.08.2018

Принято к печати / Accepted: 24.10.2018