



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



9 772219 807619 >

Том 10 № 2/2019  
Vol. 10 № 2/2019

Научный медицинский журнал

# Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
Издание выходит ежеквартально

Т. 10 № 2 2019  
(апрель–июнь)

Scientific medical journal

## Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University  
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 10 № 2 2019  
(april-june)

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, 2019 г.  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Дата выхода в свет 30.08.2019 г. Зак. 780.  
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2019

*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: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. 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., проф. 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. (Москва, 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. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

MD, Prof. 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. (Moscow, Russia)

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

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

MD Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Consulting Editors**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Technical editor**

Anastasia V. Sokolova

**Executive Secretary**

Dina P. Bogdanova

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Обзоры

- ▶ Стрельцов Е.А., Демидов В.А., Цой Л.В., Коровина М.Э., Разыщикова Н.М., Каржауова А.Е.  
БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ .....6–12

### Оригинальные статьи

- ▶ Гасанова Б.М., Полина М.Л.  
ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА БЕРЕМЕННЫХ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ..... 13–21
- ▶ Масальцев А.К., Бородулин В.Б., Горошинская И.А.  
ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ГИПОКСИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ  
ОКСАЛАТНЫМ УРОЛИТИАЗОМ ..... 22–28
- ▶ Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К.  
ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ РЕКОМБИНАНТНОГО IL-2 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ  
КИСТ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ..... 29–34
- ▶ Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч., Карпова Е.В., Перехов А.Я., Мрыхин В.В., Ковалев А.И.,  
Крючкова М.Н., Бухановская О.А., Хмарук И.Н.  
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПЬЮТЕРНОЙ ЗАВИСИМОСТИ ..... 35–47
- ▶ Шлык И.Ф.  
ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА ТРОМБОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА  
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 48–54

### Клинический случай

- ▶ Волков Г.П., Бабаев М.В.  
ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ  
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ..... 55–58
- ▶ Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Суханова О.П., Фомина-Чертоусова Н.А.,  
Блинов И.М., Калашаов Б.М.  
СОЧЕТАННЫЕ АНОМАЛИИ ОСЕВОГО СКЕЛЕТА ..... 59–65
- ▶ Лебеденко А.А., Афонин А.А., Козырева Т.Б., Монат Л.И.  
СЛУЧАЙ АМНИОТИЧЕСКИХ ПЕРЕТЯЖЕК У НОВОРОЖДЁННОГО РЕБЁНКА  
(СИНДРОМ СИМОНАРТА) ..... 66–70

### Обмен опытом

- ▶ Айрапетов Г.А., Загородний Н.В., Воротников А.А., Хуртуев А.Ж.  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СУСТАВОВ  
(РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ) ..... 71–76

### Юбилей

- ▶ Титова С.В., Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кретенчук О.Ф., Чемисова О.С., Алексеева Л.П.  
РОСТОВСКИЙ-НА-ДОНУ ПРОТИВОЧУМНЫЙ ИНСТИТУТ – 85 ЛЕТ НА СТРАЖЕ  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ СТРАНЫ ..... 77–82
- ▶ К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА ШЛЯХТО ..... 83–84
- ▶ К ЮБИЛЕЮ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РАН ОКСАНЫ МИХАЙЛОВНЫ ДРАПКИНОЙ ..... 85–86

---

# CONTENTS:

## Review

- ▶ Strel'tsov E.A, Demidov V.S, Tsoy L.V., Korovina M.E., Razyschikova N.M., Karzhauova E.A.  
SAFETY AND EFFICIENCY OF USING OMAULIZUMAB IN BRONCHIAL ASTHMA.....6–12

## Original articles

- ▶ Gasanova B.M., Polina M.L.  
PECULIARITIES OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING AMONG PREGNANT  
WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION COMPLICATED BY PREECLAMPSIA ..... 13–21
- ▶ Masaltsev A.K., Borodulin V.B., Goroshinskaya I.A.  
STUDY OF THE STATE OF HYPOXIA OF THE RENAL TISSUE IN PATIENTS WITH OXALATE  
UROLITHIASIS ..... 22–28
- ▶ Sokolova E.I., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I. Batmen S.K.  
THE PROTECTIVE ROLE OF THE RECOMBINANT IL-2 IN COMPLEX THERAPY OF CYSTIC  
OVARIAN ENDOMETRIOSIS IN PATIENTS OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE..... 29–34
- ▶ Soldatkin V.A., Mavani D.C., Karpova E.V., Perekhov A.Ya., Mrikin V.V., Kovalev A.I., Kryuchkova M.N.,  
Bukhanovskaya O.A., Khmaruk I.N.  
EXPERIMENTAL METHOD REPLACEMENT OF THE OSTEO-CHONDRAL DEFECTS OF THE LARGE JOINTS  
(FIRST RESULT CLINIC PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF COMPUTER ADDICTION..... 35–47
- ▶ Shlyk I.F.  
INFORMATIVENESS OF THE THROMBODYNAMIC METHOD IN ASSESSING THE STATE OF  
HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE..... 48–54

## Clinical case

- ▶ Volkov G.P., Babaev M.V.  
POSSIBILITIES OF ULTRASOUND EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF POSTTRAUMATIC  
NEUROPATHIES OF PERIPHERAL NERVES ..... 55–58
- ▶ Kaplunova O.A., Chaplygina E.V., Suhanova O.P., Fomina-Chertousova N.A., Blinov I.M.,  
Kalashaov B.M.  
COMBINED ANOMALIES OF AXIAL SKELETON..... 59–65
- ▶ Lebedenko A.A., Afonin A. A., Kozureva T.B., Monat L.I.  
A CASE OF THE AMNIOTIC CONSTRICTIONS IN A NEWBORN CHILD (SIMONART SYNDROME) ..... 66–70

## Experience change

- ▶ Airapetov G.A., Zagorodny N.V., Vorotnikov A.A., Khurtuyev A.Z.  
EXPERIMENTAL METHOD REPLACEMENT OF THE OSTEO-CHONDRAL DEFECTS OF THE  
LARGE JOINTS (FIRST RESULTS)..... 71–76

## Aniversary

- ▶ Titova S.V., Schipeleva I.A., Markovskaya E.I., Kretenchuk O.F., Chemisova O.S., Alekseeva L.P.  
ROSTOV-ON-DON ANTI-PLAGUE INSTITUTE – 85 YEARS IS ON GUARD FOR EPIDEMIOLOGICAL  
WELL-BEING OF THE COUNTRY ..... 77–82
- ▶ ON THE ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN EVGENY VLADIMIROVICH SHLYAKHTO..... 83–84
- ▶ ON THE ANNIVERSARY OF THE CORRESPONDING MEMBER OF THE RAS  
OKSANA MIKHAILOVNA DRAPKINA..... 85–86

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 615.038

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12

## Безопасность и эффективность применения Омализумаба при бронхиальной астме

Е.А. Стрельцов, В.А. Демидов, Л.В. Цой, М.Э. Коровина, Н.М. Разыщикова, А.Е. Каржауова

*Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан*

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии омализумабом при бронхиальной астме при помощи рандомизированных исследований последних лет. Подробно освещены механизмы патогенеза бронхиальной астмы, эффективность приема препарата и его побочные эффекты. Рассмотрена эффективность приема омализумаба по следующим ключевым точкам исследований: необходимость применения ингаляционных глюкокортикостероидов, качество жизни пациентов и частота обострений. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary и другим.

**Ключевые слова:** омализумаб, бронхиальная астма, эффективность, обзор, патогенез.

**Для цитирования:** Стрельцов Е.А., Демидов В.А., Цой Л.В., Коровина М.Э., Разыщикова Н.М., Каржауова А.Е. Безопасность и эффективность применения Омализумаба при бронхиальной астме. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):6-12. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12

**Контактное лицо:** Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

## Safety and efficiency of using Omalizumab in bronchial asthma

Е.А. Strel'tsov, V.S. Demidov, L.V. Tsoy, M.E. Korovina, N.M. Razyschikova, A.E. Karzhauova

*Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan*

This review reviews the efficacy and safety of omalizumab therapy in bronchial asthma using randomized trials of recent years. Mechanisms of the pathogenesis of bronchial asthma, the effectiveness of the drug and its side effects are discussed in detail. The effectiveness of omalizumab is considered at the following key research points: the need for inhaled glucocorticosteroids, the quality of patients' life and the frequency of exacerbations. Systematic literature search was carried out on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary and others.

**Keywords:** omalizumab, bronchial asthma, efficiency, review, pathogenesis.

**For citation:** Strel'tsov E.A., Demidov V.S., Tsoy L.V., Korovina M.E., Razyschikova N.M., Karzhauova A.E. Safety and efficiency of using Omalizumab in bronchial asthma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):6-12. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12

**Corresponding author:** Evgeniy A. Strel'tsov, lidigi@mail.ru.

### Введение

**Б**ронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой обструкцией воздушного потока, воспалением и гиперчувствительностью дыхательных путей [1].

БА сопровождается повышенной реактивной способностью дыхательных путей, которая включает в себя различные воспалительные клетки (Т-лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы и тучные клетки), структурные клетки (гладкие мышечные и респираторные эпителиальные клетки) и другие типы клеток [2-3].

Симптомы БА можно контролировать, избегая или уменьшая триггеры астмы (аллергены и раздражители) и следуя рекомендациям по соответствующему режиму лечения [4].

### Эпидемиология

По оценкам в 2015 г., 18,4 миллиона взрослого населения заболело астмой. Было зарегистрировано 3396 случаев смертей от БА [5]. Проанализировав смертность от БА среди лиц в возрасте 15-64 лет, CDC (Centers for Disease Control and Prevention — Центр по контролю и профилактике) установил несколько причин смертности

за период с 1999-2016 гг. по информации, полученной из 26 государств. Смертность от астмы была идентифицирована по свидетельствам о смерти с использованием МКБ 10. Основные коды причин смерти — J45 (астма) и J46 (астматический статус). Люди в возрасте 15-64 лет были сгруппированы по половому и расовому признаку, этнической принадлежности с использованием стандартной численности населения США в 2000 г.

Зарегистрировано 14 296 (42,9 %) случаев смерти от астмы среди мужчин и 19 011 (57,1 %) среди женщин. Согласно тому, что 11-21 % смертей от астмы может быть связан с профессиональным воздействием, в течение этого периода смертность от астмы у мужчин составляла 1573, а у женщин — 2 091, что могло быть следствием воздействия профессиональной вредности. Смертность могла быть снижена путем принятия мер по предотвращению потенциального вредного воздействия на рабочем месте. Наибольшую профессиональную вредность для мужчин составляют производство продуктов питания, напитков и табачных изделий, а для женщин — работа в сферах социальной помощи, общественных и социальных услуг. Повышенная смертность от астмы среди работников определенных отраслей и профессий подчеркивает значение профессиональной вредности и предотвращения потенциально вредных воздействий на рабочем месте [6].

Показатель распространенности астмы широко варьируется в разных странах: от 21 % для Австралии и до 0,2 % для Китая. Показатели распространенности астмы не только показывают широкие различия между странами и регионами, но и с течением времени показывают тенденцию к росту распространенности [7]. Распространенность астмы увеличивается примерно на 50 % каждые 10 лет [8].

### Патогенез

T-хелперы 2-го типа (Th2) в кластере дифференцировки CD4<sup>+</sup> играют ключевую роль в развитии астмы и обуславливают возникновение воспалительных реакций II типа посредством выделения большого количества цитокинов [9-10].

Воспалительные реакции II типа описывают воспалительный путь, включающий субпопуляцию CD4<sup>+</sup> T-клеток (Th2-клетки), которые секретируют IL-4, IL-5 и IL-13, а также стимулируют гуморальный иммунитет, характеризующийся высоким титром IgE и эозинофилией. Иммунный ответ в эпителиальных клетках дыхательных путей осуществляется с участием главных регуляторов (IL-33, IL-25, или тимусный стромальный лимфопоэтин), контролирующих созревание CD4<sup>+</sup> T-клеток в клетки Th2 и перепроизводство цитокинов 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13). Цитокины 2-го типа приводят в каскад ряд событий, среди которых активация эпителиальных клеток дыхательных путей, хемоаттракция эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов и базофилов) и ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса. Все вышеперечисленные изменения в дыхательных путях предрасполагают к повышенному ответу на вдыхание раздражающих частиц [11].

Известно, что IL-5 приводит к агрегации эозинофилов в легочной ткани, поддерживая развитие эозинофилов в костном мозге и путем вербовки эозинофилов в слизистую оболочку дыхательных путей, альвеолы и интерстиций путем продуцирования эотактических хемокинов таких, как эотаксины 1, 2 и 3 (CC chemokine ligand [CCL]: CCL11, CCL24, CCL26) [12]. Эти популяции являются ключевыми факторами в патогенезе различных хронических воспалительных заболеваний типа Th2 [13].

В последнее время компоненты комплемента C3a и C5a рассматриваются как провоспалительные медиаторы, поскольку C3aR и C5aR, связывающиеся отдельно, рекрутируют воспалительные клетки и участвуют в регуляции T-клеток [14].

IgE играет ключевую роль в развитии и обострении астмы путем связывания с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах и сшивании в присутствии антигена при аллергической астме [15]. Два основных рецептора IgE представляют собой FcεRI и CD23/FcεRII, последний из которых обладает более низкой аффинностью. IgE связывается на поверхности тучных клеток и базофилов с рецептором FcεRI настолько плотно, что такие клетки становятся сенсibilizированными к предварительно связанному IgE и нуждаются лишь в присутствии аллергена для сшивания комплекса IgE/FcεRI и запуска немедленной реакции. CD23 является гомотримером, что обуславливает низкую аффинность каждого IgE-связывающего лектинподобного домена типа C, которая может быть усилена при его связывании с агрегированным IgE в иммунных комплексах, что почти достигает той же степени родства, имеющей место у рецептора FcεRI для IgE. CD23, присутствующий на В-лимфоцитах, регулирует синтез IgE, а его экспрессия на эпителиальных клетках дыхательных путей опосредует транзитоз комплексов IgE/аллерген [16].

Таким образом, IgE-рецепторные взаимодействия опосредуют многие аспекты аллергического ответа, что делает IgE мишенью для эффективного терапевтического вмешательства [17].

### Эффективность

Омализумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против IgE [18]. Омализумаб связывается со свободным IgE и блокирует взаимодействие между ним и воспалительными клетками, уменьшая экспрессию рецепторов IgE на воспалительных клетках [19].

Применение омализумаба значительно улучшает качество жизни, а также позволяет пациентам полностью отказаться от ингаляционных глюкокортикостероидов, не увеличивая при этом вероятность возникновения неблагоприятных эффектов [20]. По результатам последних исследований, омализумаб улучшает качество жизни пациентов с неатопической бронхиальной астмой [21]. Кроме того, омализумаб уменьшает количество обострений при аспириновой бронхиальной астме и сезонных обострений, связанных с вирусными инфекциями у детей [22-23].

Омализумаб снижает количество эозинофилов в крови и мокроте, что коррелирует со снижением количества

обострений БА и улучшением показателей функции легких [24-25]. Снижение количества эозинофилов связано с ингибированием высвобождения цитокинов и факторов хемотаксиса, активирующих эозинофилы, из тучных клеток и базофилов [26]. Количество эозинофилов пропорционально степени тяжести БА [27].

В ходе изучения эффективности терапии омализумабом были получены результаты, свидетельствующие о том, что пациенты с атопической и неатопической БА показали сходный результат лечения [28]. У пациентов с неатопической БА после применения омализумаба снижалось количество обострений, регрессировали симптомы БА и нормализовался уровень ОФВ1 [28]. Механизм, с помощью которого омализумаб оказывает положительное влияние при неатопической БА, остается неясным. Но данные некоторых исследований показывают, что IgE, локализованный в тканях-мишенях, может играть важную роль в патогенезе неатопической БА тяжелой степени тяжести. Экспрессия высокоаффинного рецептора IgE на базофилах и плазматоцитoidных дендритных клетках и количество IgG слизистой оболочки бронхов были уменьшены после лечения омализумабом [29-30].

Пациенты с БА, принимающие омализумаб на протяжении четырех месяцев, менее подвержены обострению заболевания, реже нуждаются в госпитализации даже после отмены данного препарата [31]. Пациенты, принимающие омализумаб со средней продолжительностью около 12 недель, снизили среднюю суточную дозу принимаемых ингаляционных глюкокортикостероидов. Терапия омализумабом обеспечила уменьшение количества амбулаторных посещений, госпитализаций в стационар [32].

Применение омализумаба для лечения БА улучшает функцию внешнего дыхания, уменьшает выраженность симптомов, снижает количество обострений. После 12 недель терапии омализумабом пациенты с БА значительно сократили прием ингаляционных глюкокортикостероидов [33].

Омализумаб можно назначать в пожилом возрасте при условии проведения полной диагностики заболевания, так как не существует верхней возрастной границы к назначению данного препарата [34]. Омализумаб облегчает течение БА независимо от возраста, но величина положительных эффектов, наблюдаемых у пожилых людей, несколько ниже, чем в других возрастных группах [35].

В ходе исследования эффективности и безопасности применения омализумаба у детей было выяснено, что из 38 детей, принявших участие в 24-недельном исследовании, 29 пациентов (76,3 %) достигли полностью или хорошо контролируемой БА по сравнению с 9 (23,7 %) пациентами в начале исследования [36].

Омализумаб ведет к лучшему контролю над астмой и оказался эффективным в качестве дополнительной терапии в лечении астмы среднетяжелого и тяжелого течения [37].

### Безопасность

Долгосрочное лечение омализумабом безопасно, оно не увеличивает риск развития побочных эффектов. Лабораторные исследования, проведенные для оценки безо-

пасности, которые включали развернутый анализ крови, количественные титры иммуноглобулина в сыворотке и лимфоцитов, не показали значительных отклонений от нормальных диапазонов. В ходе исследования отсутствовали случаи анафилаксии, сывороточной болезни, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Полученные данные о безопасности препарата подтвердили предыдущие данные, опубликованные по использованию омализумаба при эозинофильных желудочно-кишечных расстройствах [38].

В девятилетнем исследовании пятьдесят девять пациентов (64,8 %) получали лечение в течение периода от 3 до 9 лет, 14 из которых от 6 до 9 лет. Шесть пациентов (6,6 %) прекратили прием омализумаба из-за таких побочных явлений, как артралгия/миалгия (3 пациента), крапивница, ангиодистрофия (1 пациент), метроррагия (1 пациент), рецидивирующий герпес labialis (1 пациент). Четверо других пациентов жаловались на легкие побочные эффекты (ринит/конъюнктивит, реакция на месте инъекции, усталость, тромбоз), но продолжали получать лечение [39].

По данным других авторов, сообщалось о 43 побочных явлениях у 24 пациентов, предположительно связанных с омализумабом; из них 19 были классифицированы как серьезные и включали один случай анафилаксии (с последующим прекращением лечения омализумабом) и один случай реакции гиперчувствительности [40].

По данным японских исследователей, тридцать шесть (94,7 %) из тридцати восьми детей (6-15 лет) с неконтролируемой БА тяжелого течения испытали одну нежелательную реакцию от приема омализумаба. Все нежелательные реакции были незначительными или умеренными по степени выраженности. Чаще других реакций отмечалось возникновение назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей и гастроэнтерит. Шесть пациентов испытали серьезные неблагоприятные реакции (из-за госпитализации) в течение периода лечения; обострение астмы случилось у пяти пациентов, крапивница — у одного пациента. Отмены препарата в случае крапивницы и обострения астмы не последовало, поскольку данные состояния полностью разрешились с назначением дополнительной терапии.

Не было случаев анафилактических реакций, злокачественных новообразований, сывороточной болезни, синдрома Чарга-Стросса, тромбоэмболических состояний. Не наблюдалось клинически значимых аномалий в лабораторных исследованиях (включая количество тромбоцитов). Антител против омализумаба не было обнаружено [41].

Частота кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий выше в группе испытуемых, получавших лечение омализумабом, по сравнению с группой, не получавшей данный препарат. Различная степень тяжести астмы в группах испытуемых, вероятно, способствовала этому дисбалансу, однако нельзя исключать некоторое увеличение риска [42].

Тяжелые побочные эффекты были менее выражены в группе, получавшей омализумаб (1,9%), по сравнению с группой плацебо (3 %) [43].

Соотношение японских пациентов, сообщивших, по крайней мере, об одном побочном эффекте, составляло

54,3 % (19 человек), 67,6 % (23 человека) и 58,3 % (21 человек) в группах, получавших омализумаб в дозировке 300 мг, 150 мг и плацебо соответственно. Ни о каких тяжелых или серьезных побочных эффектах не сообщалось ни в одной группе лечения.

Назофарингит был наиболее часто встречающимся побочным эффектом во всех группах лечения, причем чаще регистрировался в группе плацебо (19,4 %), чем в группах, получавших омализумаб в дозировке 300 мг (17,1 %) и 150 мг (17,6 %). Случаи экземы, угревой сыпи, сонливости и бронхита были выше в группе, получавшей омализумаб в дозировке 300 мг (экзема — 11,4 %, угревая сыпь — 5,7 %, сонливость — 5,7 %, бронхит — 5,7 %), чем в группах омализумаба в дозировке 150 мг (экзема — 8,8 %, угревая сыпь — 0 %, сонливость — 0 %, бронхит — 0 %) и плацебо (экзема — 2,8 %, угревая сыпь — 0 %, сонливость — 2,8 %, бронхит — 0 %) [44].

### Заключение

Среди препаратов, предназначенных для лечения астмы, большую ценность имеют такие лекарственные средства, которые позволяют хорошо контролировать течение болезни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. // *Immunol Rev.* – 2017. –V.278(1). – P.162-172. doi: 10.1111/imr.12557
2. Nabih E.S., Kamel H.F., Kamel T.B. Association between CD14 polymorphism (–1145G/A) and childhood bronchial asthma. // *Biochem Genet.* – 2016. – V.54. – P.50–60. doi: 10.1007/s10528-015-9699-4
3. Dissanayake S., Jain M., Grothe B., Mciver T., Papi A. An evaluation of comparative treatment effects with high and low dose fluticasone propionate/formoterol combination in asthma. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2015. –V.35. – P.19–27. doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.001
4. Crocker D.D., Kinyota S., Dumitru G.G., Ligon C.B., Herman E.J., Ferdinands J.M. et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. // *Am J Prev Med.* – 2011. – V.41(2 Suppl 1). – P.S5-32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012
5. CDC. *Asthma: most recent asthma data.* 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. [https://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm)
6. Patel O., Syamlal G., Wood J., Dodd K.E., Mazurek J.M. Asthma Mortality Among Persons Aged 15-64 Years, by Industry and Occupation - United States, 1999-2016. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2018. – V.67(2). – P.60-65. doi: 10.15585/mmwr.mm6702a2
7. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. // *Allergy.* – 2004. – V.59(5). – P.469-78.
8. Tsai M.K., Lin Y.C., Huang M.Y., Lee M.S., Kuo C.H., Kuo P.L. et al. The effects of asthma medications on reactive oxygen species production in human monocytes. // *J Asthma.* – 2017. – V.55(4). – P.345-353. doi: 10.1080/02770903.2017.1339798
9. Kaiser S.V., Rodean J., Bekmezian A., Hall M., Shah S.S., Mahant S. et al. Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network: Rising utilization of inpatient pediatric asthma

Омализумаб продемонстрировал эффективность как в отношении атопической, так и в отношении неатопической бронхиальной астмы. Данный препарат обеспечивает снижение количества обострений, улучшение функциональных показателей (ОФВ1), а также снижение средней суточной дозы глюкокортикостероидов и даже полную их отмену.

Омализумаб облегчает течение астмы у пациентов разных возрастных групп и ведет к лучшему контролю над заболеванием.

Тяжелых побочных эффектов от применения препарата не было зафиксировано, однако имели место такие состояния, как назофарингит, экзема, угревая сыпь, крапивница, артралгии, миалгии, крапивница, причем три последних стали причиной прекращения приема препарата пациентами.

Побочные эффекты омализумаба не зависят от длительности его приема и в большинстве случаев не ограничивают его применение среди пациентов всех возрастных групп.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### REFERENCES

1. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278(1):162-172. doi: 10.1111/imr.12557
2. Nabih ES, Kamel HF, Kamel TB. Association between CD14 polymorphism (–1145G/A) and childhood bronchial asthma. *Biochem Genet.* 2016;54:50–60. doi: 10.1007/s10528-015-9699-4
3. Dissanayake S, Jain M, Grothe B, Mciver T, Papi A. An evaluation of comparative treatment effects with high and low dose fluticasone propionate/formoterol combination in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35:19–27. doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.001
4. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41(2 Suppl 1):S5-32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012
5. CDC. *Asthma: most recent asthma data.* 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. [https://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm)
6. Patel O, Syamlal G., Wood J, Dodd KE, Mazurek JM. Asthma Mortality Among Persons Aged 15-64 Years, by Industry and Occupation - United States, 1999-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(2):60-65. doi: 10.15585/mmwr.mm6702a2
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59(5):469-78.
8. Tsai MK, Lin YC, Huang MY, Lee MS, Kuo CH, Kuo PL et al. The effects of asthma medications on reactive oxygen species production in human monocytes. *J Asthma.* 2017;55(4):345-353. doi: 10.1080/02770903.2017.1339798
9. Kaiser SV, Rodean J, Bekmezian A, Hall M, Shah SS, Mahant S, et al. Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network: Rising utilization of inpatient pediatric

- pathways. // *J Asthma*. – 2017. – V.55(2). – P.196-207. doi: 10.1080/02770903.2017.1316392
10. Galli S.J. Mast cells and KIT as potential therapeutic targets in severe asthma. // *N Engl J Med*. – 2017. – V.376(20). – P.1983-1984. doi: 10.1056/NEJMe1702653.
11. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. // *Nat Rev Immunol*. – 2015. – V.15. – P.57–65. doi: 10.1038/nri3786
12. Endo Y., Iwamura C., Kuwahara M., Suzuki A., Sugaya K., Tumes D.J. et al. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. // *Immunity*. – 2011. – V.35(5). – P.733-45. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.017.
13. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A., Endo Y., Hosokawa H., Shinoda K et al. Th2 cells in health and disease. // *Annu Rev Immunol*. – 2017. – V.35. – P.53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350
14. Hess C., Kemper C. Complement-mediated regulation of metabolism and basic cellular processes. // *Immunity*. – 2016. – V.45(2). – P.240-54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.08.003.
15. Platts-Mills T.A. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. // *J Respir Crit Care Med*. – 2001. – V.164(8 Pt 2). – P.S1-5.
16. Sutton B.J, Davies A.M. Structure and dynamics of IgE–receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. // *Immunol. Rev*. – 2015. – V.268(1). – P.222-35. doi: 10.1111/imr.12340
17. Holgate S.T. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. // *World Allergy Organ. J*. – 2014. – V.7(1). – P.17. doi: 10.1186/1939-4551-7-17
18. Schulman E.S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – V.164. – P.S6–S11.
19. Pereira Santos M.C., Campos Melo A., Caetano A., Caiado J., Mendes A., Pereira Barbosa M. et al. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with omalizumab. // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2015. – V.47. – P.38–40.
20. Lai T., Wang S., Xu Z., Zhang C., Zhao Y., Hu Y et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. // *Scientific Reports*. – 2015. – V.5. – P.8191. doi: 10.1038/srep08191
21. Sattler C., Garcia G., Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. // *Curr Opin Pulm Med*. – 2017. – V.23. – P.56–61.
22. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J., Jr, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – V.136. – P.1476–1485.
23. Hayashi H., Mitsui C., Nakatani E., Fukutomi Y., Kajiwara K., Watai K. et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9α,11β-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – V.137. – P.1585–1587.e4.
24. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2017. – V.9. – P.3–14.
25. Li J., Kang J., Wang C., Yang J., Wang L., Kottakis I. et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a Randomized Phase III Study. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2016. – V.8. – P.319–328.
26. Kupryś-Lipińska I., Molińska K., Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory
- ric asthma pathways. // *J Asthma*. 2017;55(2):196-207. doi: 10.1080/02770903.2017.1316392
10. Galli S.J. Mast cells and KIT as potential therapeutic targets in severe asthma. // *N Engl J Med*. 2017;376(20):1983-1984. doi: 10.1056/NEJMe1702653.
11. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. // *Nat Rev Immunol*. 2015;15:57–65. doi: 10.1038/nri3786
12. Endo Y, Iwamura C, Kuwahara M, Suzuki A, Sugaya K, Tumes DJ et al. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. // *Immunity*. 2011;35(5):733-45. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.017.
13. Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, Endo Y, Hosokawa H, Shinoda K et al. Th2 cells in health and disease. // *Annu Rev Immunol*. 2017;35:53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350
14. Hess C, Kemper C. Complement-mediated regulation of metabolism and basic cellular processes. // *Immunity*. 2016;45(2):240-54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.08.003.
15. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. // *J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 2): S1-5.
16. Sutton B J, and Davies AM. Structure and dynamics of IgE–receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. // *Immunol. Rev*. 2015;268(1):222-35. doi: 10.1111/imr.12340
17. Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. // *World Allergy Organ. J*. 2014;7(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-7-17
18. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S6–S11.
19. Pereira Santos MC, Campos Melo A, Caetano A, Caiado J, Mendes A, Pereira Barbosa M et al. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with omalizumab. // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:38–40.
20. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. // *Scientific Reports*. 2015;5:8191. doi: 10.1038/srep08191
21. Sattler C, Garcia G, Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. // *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:56–61.
22. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Jr, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. // *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1476–1485.
23. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9α,11β-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. // *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1585–1587.e4.
24. Fajt ML, Wenzel SE. Development of new therapies for severe asthma. // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:3–14.
25. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a Randomized Phase III Study. // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:319–328.
26. Kupryś-Lipińska I, Molińska K, Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory

- tract in patients with allergic asthma. // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2016. – V.84. – P.232–243.
27. Carr T.F., Berdnikovs S., Simon H.U., Bochner B.S., Rosenwasser L.J. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. // *World Allergy Organ J.* – 2016. – V.9. – P.21.
  28. de Llano L.P., Vennera M.C., Álvarez F.J., Medina J.F., Borderías L., Pellicer C et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. // *J Asthma.* – 2013. – V.50. – P.296–301.
  29. Garcia G., Magnan A., Chiron R., Contin-Bordes C., Berger P., Taillé C. et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. // *Chest.* – 2013. – V.144. – P.411–419.
  30. Pillai P., Chan Y.C., Wu S.Y., Ohm-Laursen L., Thomas C., Durham S.R. et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. // *Eur Respir J.* – 2016. – V.48. – P.1593–1601.
  31. Chen H.C., Huang C.D., Chang E., Kuo H.P. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2016. – V.16. – P.3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2
  32. Niven R.M., Saralaya D., Chaudhuri R., Masoli M., Clifton I., Mansur A.H. et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). // *BMJ Open.* – 2016. – V.6(8). – P.e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857
  33. Donald D.W. Asthma and Therapeutics: Recombinant Therapies in Asthma. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2005. – V.1(1). – P.34–41. doi: 10.1186/1710-1492-1-1-34
  34. Scichilone N., Ventura M.T., Bonini M., Braido F., Bucca C., Caminati M. et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. // *Clin Mol Allergy.* – 2015. – V.13(1). – P.7. doi: 10.1186/s12948-015-0016-x
  35. Sposato B., Scalese M., Latorre M., Scichilone N., Matucci A., Milanese M. et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. // *Respir Med.* – 2016. – V.119. – P.141–149. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.005
  36. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., Fujisawa T., Akasawa A., Ito K. et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. // *Allergol Int.* – 2017. – V.66(1). – P.106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004
  37. Al-Ahmad M., Arifhodzic N., Nurkic J., Maher A., Rodriguez-Bouza T., Al-Ahmed N. et al. “Real-life” Efficacy and Safety Aspects of Four-year Omalizumab Treatment for Asthma. // *Med Princ Pract.* – 2018. doi: 10.1159/000487482
  38. Froughi S., Foster B., Kim N., Bernardino L.B., Scott L.M., Metcalfe D.D. et al. (2007) Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – V.120(3). – P.594–601.
  39. Di Bona D., Fiorino I., Taurino M., Frisenda F., Minenna E., Pasculli C. et al. Long-term «real-life» safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. // *Respir Med.* – 2017. – V.130. – P.55–60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013
  40. Simpson C.R., Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. // *J R Soc Med.* – 2010. – V.103. – P.98–106. doi:10.1258/jrsm.2009.090348
  41. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., Fujisawa T., Akasawa A., Ito K. et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. // *Allergol Int.* 2015;64(4):364–70. doi: 10.1016/j.alit.2015.05.006.
  42. Iribarren C., Rahmaoui A., Long AA, Szefer SJ, Bradley MS, Carrigan G et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1489–1495.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038.
  43. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma
  28. de Llano LP, Vennera MC, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. // *J Asthma.* 2013;50:296–301.
  29. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. // *Chest.* 2013;144:411–419.
  30. Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. // *Eur Respir J.* 2016;48:1593–1601.
  31. Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. // *BMC Pulmonary Medicine.* 2016;16:3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2
  32. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, Mansur AH et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). // *BMJ Open.* 2016;6(8):e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857
  33. Donald DW. Asthma and Therapeutics: Recombinant Therapies in Asthma. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2005;1(1):34–41. doi: 10.1186/1710-1492-1-1-34
  34. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braido F, Bucca C, Caminati M et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. // *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):7. doi: 10.1186/s12948-015-0016-x
  35. Sposato B, Scalese M, Latorre M, Scichilone N, Matucci A, Milanese M et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. // *Respir Med.* – 2016. – V.119. – P.141–149. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.005
  36. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. // *Allergol Int.* 2017;66(1):106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004
  37. Al-Ahmad M, Arifhodzic N, Nurkic J, Maher A, Rodriguez-Bouza T, Al-Ahmed N et al. “Real-life” Efficacy and Safety Aspects of Four-year Omalizumab Treatment for Asthma. // *Med Princ Pract.* 2018. doi: 10.1159/000487482
  38. Froughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Metcalfe DD et al. (2007) Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – V.120(3). – P.594–601.
  39. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C. et al. Long-term «real-life» safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. // *Respir Med.* – 2017. – V.130. – P.55–60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013
  40. Simpson C.R., Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. // *J R Soc Med.* – 2010. – V.103. – P.98–106. doi:10.1258/jrsm.2009.090348
  41. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. // *Allergol Int.* 2015;64(4):364–70. doi: 10.1016/j.alit.2015.05.006.
  42. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szefer SJ, Bradley MS, Carrigan G et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1489–1495.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038.
  43. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma

- // *Allergol Int.* – 2015. – V.64(4). – P.364-70. doi: 10.1016/j.alit.2015.05.006.
42. Iribarren C., Rahmaoui A., Long A.A., Szefer S.J., Bradley M.S., Carrigan G. et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – V.139(5). – P.1489-1495.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038.
43. Li J., Kang J., Wang C., Yang J., Wang L., Kottakis I. et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2016. – V.8(4). – P.319-28. doi: 10.4168/air.2016.8.4.319
44. Hide M., Igarashi A., Yagami A., Chinuki Y., Inomata N., Fukunaga A. et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. // *Allergol Int.* – 2017. – P.S1323-8930(17)30154-5. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.001
- Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(4):319-28. doi: 10.4168/air.2016.8.4.319
44. Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. *Allergol Int.* 2017:S1323-8930(17)30154-5. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.001

#### Информация об авторах

**Стрельцов Евгений Александрович**, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

**Демидов Владислав Сергеевич**, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-0035-3581, Demidovvlad@mail.ru.

**Цой Людмила Владимировна**, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0001-7134-2428, Lyudmila.tsoyy@gmail.com.

**Коровина Мария Эдуардовна**, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0003-0439-0846, Korovina94@mail.ru.

**Разыщикова Надежда Максимовна**, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0003-4896-7969, miss.2494@bk.ru.

**Каржауова Асель Есеткызы**, внутренние болезни, врач-интерн, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-7573-0687, asselya0303@yandex.kz.

Получено / Received: 1.03.2019

Принято к печати / Accepted: 3.04.2019

#### Information about the authors

**Evgeniy A. Strel'tsov**, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

**Vladislav S. Demidov**, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-0035-3581, Demidovvlad@mail.ru.

**Lyudmila V. Tsoy**, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-7134-2428, Lyudmila.tsoyy@gmail.com.

**Mariya E. Korovina**, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-0439-0846, Korovina94@mail.ru.

**Nadezhda M. Razyschikova**, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-4896-7969, miss.2494@bk.ru.

**Asel' E. Karzhauova**, internal illnesses, intern doctor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-7573-0687, asselya0303@yandex.kz.

© Гасанова Б.М., Полина М.Л., 2019

УДК: 616.12-007.61

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-13-21

## Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка беременных с хронической артериальной гипертензией, осложнившейся преэклампсией

Б.М. Гасанова<sup>1</sup>, М.Л. Полина<sup>2</sup><sup>1</sup>Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Республика Дагестан<sup>2</sup>Медицинский центр женского здоровья, Москва, Россия

**Цель:** оценить характер ремоделирования миокарда левого желудочка у беременных с хронической артериальной гипертензией, осложнившейся преэклампсией, и влияния сроков начала гипотензивной терапии на обратимость кардиальных изменений. **Материалы и методы:** беременные с хронической артериальной гипертензией (n=376) были поделены на две группы — с изолированной хронической артериальной гипертензией и с развитием на ее фоне преэклампсии. В ходе исследования в группе с хронической артериальной гипертензией выделили группы с ранней (n=58) и отсроченной (n=76); с развитием на фоне хронической артериальной гипертензии преэклампсии — с ранней (n=114) и отсроченной (n=128). **Результаты:** группу беременных с развитием на фоне хронической артериальной гипертензии преэклампсии отличали большие показатели массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ): на 15,5 % во II триместре беременности, 12,1 % — в III. Начальные проявления диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка, по результатам тканевой доплерэхокардиографии, диагностированы: во II триместре у 28,9 % беременных, III — 40,3 % при более низких значениях соотношения «Е/А» и удлинении времени расслабления ЛЖ (IVRT). Частота аномального ремоделирования левого желудочка на фоне хронической артериальной гипертензии составила 76,3% во II триместре, 85,4 % — в III, с возрастанием гипертрофии левого желудочка по концентрическому типу с 28,2 % до 38,6 %. Отсутствие ранней гипотензивной терапии определяло большую частоту повышенных («>128») значений коэффициента диспропорции (КД): при развитии на фоне ХАГ ПЭ — в 1,3 раза (60,9 % против 33,3 %), Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по концентрическому типу — в полтора раза во II триместре (34,4 % против 18,8 %) и 2,5 раза (59,4 % против 23,7 %) — в III. Эффективность ранней коррекции ХАГ при беременности доказывает меньшая встречаемость нарушений диастолической функции (ДФ): во II триместре (22,8 % против 38,3 %), в III (21,1 % против 61,7 %). **Заключение:** доказано, что вероятность развития на фоне ХАГ повреждений миокарда ЛЖ возрастает при выявлении непропорционально высокой ММЛЖ в исходе перегрузки давлением. Исследование типа геометрии ЛЖ и ДФ позволяет уточнить степень органических повреждений (миокарда) и эффективность гипотензивной терапии. Установлено, что в отсутствие рациональной коррекции ХАГ морфофункциональные изменения сердечной мышцы ЛЖ прогрессируют с течением беременности, в наибольшей степени — при осложнении ПЭ.

**Ключевые слова:** хроническая артериальная гипертензия, эхокардиография, диастолическая дисфункция, коэффициент диспропорциональности, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование

**Для цитирования:** Гасанова Б.М., Полина М.Л. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка беременных с хронической артериальной гипертензией, осложнившейся преэклампсией. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):13-21. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-13-21

**Контактное лицо:** Мирослава Леонидовна Полина, polina.ml@mail.ru.

## Peculiarities of left ventricular myocardial remodeling among pregnant women with chronic arterial hypertension complicated by preeclampsia

B.M. Gasanova<sup>1</sup>, M.L. Polina<sup>2</sup><sup>1</sup>Dagestan State Medical Academy, Makhahkala, Russia<sup>2</sup>Women's Health Medical Center, Moscow, Russia

**Objective:** to evaluate the nature of LV myocardial remodeling among pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH), complicated by preeclampsia (PE), and the effect of antihypertensive therapy start on the reversibility of cardiac changes. **Materials and Methods:** pregnant women with CAH (n = 376): group I – with isolated CAH (n = 172), group II – with the development of PE on its background. Depending on the time of antihypertensive therapy start: in the group with CAH –

early (n = 58), delayed (n = 76), in the group with PE development on the CAH background – early (n = 114), delayed (n = 128). Clinical and statistical, echocardiography, tissue myocardial doppler echocardiography (TMDEchoCG). **Results:** the group of pregnant women with PE development on the CAH background was distinguished by large indicators of LV myocardium mass – by 15.5% in the second trimester of pregnancy, 12.1% - in the third one. The initial manifestations of diastolic dysfunction of the left ventricular (LV DD) were diagnosed according to the results of TMDEchoCG: among 28.9 % of pregnant women in the second trimester, 40.3% – in the third one. The frequency of abnormal LV remodeling on the CAH background was 76.3% in the II trimester, 85.4% in the III one, with an increase in LV hypertrophy of the concentric type by the III trimester from 28.2% to 38.6% .

The absence of early antihypertensive therapy caused higher frequency of elevated (“> 128”) values of the disproportionality coefficient (DC): with PE development on the CAH background it increased by 1.3 times (60.9% vs 33.3%), with left ventricular hypertrophy (LVH) according to the concentric type – by 1.5 times in the second trimester (34.4% vs 18.8%) and by 2.5 times (59.4% vs 23.7%) – in the third one. The effectiveness of early CAH correction during pregnancy is proved by the lower occurrence of diastolic dysfunction (DD): in the second trimester 22.8% vs 38.3%, in the third one – 21.1% vs 61.7%. **Conclusions:** it is proved that the probability of LV myocardium damage development on the CAH background increases with the identification of a disproportionately high LV myocardium mass as a result of BP overload. The study of LV and DF geometry allows to clarify the degree of organ damage (myocardium) and the effectiveness of antihypertensive therapy. It is stated that in the absence of rational CAH correction, morphofunctional changes in the LV cardiac muscle progress with the course of pregnancy, to the greater extent – with PE complication.

**Keywords:** chronic arterial hypertension hypertension in pregnancy, echocardiography, diastolic dysfunction, antihypertensive treatment, disproportionality coefficient (DC), left ventricular hypertrophy (LVH), remodeling.

**For citation:** Gasanova B.M., Polina M.L. Peculiarities of left ventricular myocardial remodeling among pregnant women with chronic arterial hypertension complicated by preeclampsia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):13-21. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-13-21

**Corresponding author:** Miroslava L. Polina, polina.ml@mail.ru.

## Введение

Гипертензивные состояния осложняют до 10 % беременностей в мире и являются основной причиной материнской, внутриутробной и неонатальной заболеваемости и смертности [1]. Существуют доказательства ассоциации хронической артериальной гипертензии (ХАГ), существовавшей до беременности, с риском развития тяжелой гипертонии и преэклампсии (ПЭ) [2]. Однако особенности кардиальной перестройки миокарда левого желудочка (ЛЖ) при физиологической беременности (ФБ) и осложненной развитием на фоне ХАГ ПЭ остаются неуточненными, как и их прогностическая значимость.

Основные изменения гемодинамики при беременности включают увеличение сердечного выброса, задержку натрия и воды, объема плазмы наряду со снижением системного сосудистого сопротивления и артериального давления (АД) [3].

Суть изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) при АГ установлена: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), расширение левого предсердия (ЛП), систолическая и диастолическая дисфункции (ДД) ЛЖ [4].

Впервые специфические морфологические варианты адаптации желудочков к различным гемодинамическим стимулам и их функциональные корреляты были описаны А. Линдбахом более пятидесяти лет назад [5]. Ремоделирование сердца при АГ, с одной стороны, является компенсаторной реакцией, которая дает возможность сердцу работать в условиях повышенного АД [6], с другой — одним из этапов прогрессирования изменений сердца, приводящих к дисфункции ЛЖ и в дальнейшем,

к развитию сердечной недостаточности [7]. Несмотря на классификацию типов геометрии ЛЖ, основу которой составляет соотношение массы (гипертрофии) миокарда с толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), размером полости (концентричности), различие морфологических паттернов на повышение АД отражает патофизиологическую неоднородность вариантов [8]. Полагают, что определяющими факторами их развития являются продолжительность и тяжесть гипертонии, сопутствующие заболевания, потребление соли, ожирение и сахарный диабет, нейрогуморальные и генетические [7,9].

Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) у здоровых беременных приводит к увеличению массы левого желудочка сердца (ММЛЖ) и пропорциональному увеличению толщины желудочковой стенки. Ремоделирование сердца при беременности рассматривают как физиологическую адаптацию на увеличенную объемную нагрузку и повышенные потребности организма [10]. С патофизиологической точки зрения увеличение постнагрузки (АГ или увеличение жесткости крупных артерий) может вызвать концентрическую гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), объемная перегрузка (анемия и гипертоническое состояние)—эксцентрическую. Согласно общепринятой концепции «гипертонического» ремоделирования ЛЖ, концентрическую гипертрофию рассматривают как адаптивный ответ с целью нормализации напряжения в стенке сердца [7]. Другие авторы отмечают вероятность развития при ХАГ ГЛЖ по эксцентрическому типу [11]. Прогностическая значимость характера ГЛЖ дискутируется, однако наряду с отсутствием четких представлений о влиянии аномальных паттернов ЛЖ на риск развития ПЭ, особенно концентрической, имеется

предположение, что геометрия миокарда не способствует стратификации групп сердечно-сосудистого риска [12].

Существует ряд доказательств развития у беременных с ХАГ диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ, диагностируемой с высокой эффективностью при тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии (ТМДЭхоКГ) [13]. Однако данные о характере нарушений диастолической функции (ДФ) при различных типах геометрии сердечной мышцы неоднозначны: несмотря на общее свойство — нарушение расслабления миокарда, — концентрическое ремоделирование, в отличие от ГЛЖ, не рассматривают как предиктор повышенного давления наполнением [14]. Имеются наблюдения ДД при доношенной физиологической беременности (ФБ), объясняемые чрезмерной объемной нагрузкой [6]. Приведены данные традиционной эхокардиографии о реализации ДД беременных с ПЭ в виде значительного увеличения соотношения  $E/E'$  ( $E'$  — ранняя скорость диастолического движения частей фиброзного кольца митрального клапана) в сравнении с нормотензивной беременностью [5].

Предикторами нарушения расслабления гипертрофированных кардиомиоцитов выступают биохимические сдвиги, индуцированные взаимодействием нейрогуморальных факторов — гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), липидов, глюкозы, инсулиноподобных факторов роста (ИПФР), половых стероидов [15].

Детальный анализ научной литературы доказывает дефицит комплексных исследований прогностической ценности «сердечных фенотипов» у беременных с ХАГ, вариабельности структуры и функции миокарда ЛЖ с целью индивидуализации лечения и снижения рисков развития тяжелых форм заболевания.

Данные об исходах лечения гипотензивными препаратами различных классов немногочисленны и неоднозначны [1]: от «возврата» к нормальной геометрии ЛЖ за счет снижения ММЛЖ или его «концентричности» до незначительного снижения значений ТЗСЛЖ при лечении диуретиками [17].

Эффективность гипотензивной терапии в снижении развития тяжелой гипертонии доказывают данные мета-анализа, включившего пятнадцать рандомизированных контролируемых испытаний (1166 женщин), по сравнению с отсутствием гипотензивного лечения/плацебо (5 исследований, 446 женщин; коэффициент риска 0,33, 95% ДИ, 0,19–0,56). Различий в частоте развития ПЭ в группах установлено не было (7 исследований, 727 женщин; отношение риска — 0,74, 95% ДИ — 0,49–1,11) [18].

Очевидна потребность в объективизации данных не только о характере органических повреждений сердечной мышцы, но и «обратимости» изменений при ХАГ в зависимости от сроков начала, объема и эффективности гипотензивной терапии.

Цель исследования — оценить характер ремоделирования миокарда ЛЖ у беременных с ХАГ, осложнившейся ПЭ, и влияния сроков начала гипотензивной терапии на обратимость кардиальных изменений.

### Материалы и методы

**Контингент исследования** — беременные с ХАГ (n=376) (I группа — с изолированной ХАГ (n=172), II группа — с развитием на ее фоне ПЭ).

На втором этапе исследований, в зависимости от сроков начала гипотензивной терапии, выделяли группы: в группе ХАГ — с ранней (n=58) и отсроченной (n=76); с развитием на фоне ХАГ ПЭ — с ранней (n=114) и отсроченной (n=128).

Критерии включения: беременные с догестационно подтвержденной специалистами ХАГ, получавшие гипотензивную терапию с ранних сроков и отсроченно (после 15–20 недель).

Диагноз ХАГ выставляли на основании существующих национальных и зарубежных рекомендаций при повышении АД систолического  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического  $\geq 90$  мм рт.ст.

Подбор гипотензивной терапии беременным с ХАГ осуществляли на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [ВНОК, 2010] в виде монотерапии или комбинации с оценкой переносимости и эффективности снижения АД (препарат центрального действия (метилдопа),  $\beta$ -адреноблокатор (метопролол-тарtrat), антагонист кальция (нифедипин в пролонгированной форме), комбинация нифедипина и метопролола).

Методы исследования — клиничко-статистический, эхокардиография, тканевая миокардиальная доплерэхокардиография (ТМДЭхоКГ).

При эхокардиографии оценивали конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ).

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux (1977 г.). Определяли пропорциональность ММЛЖ (росту, САД, полу, ударной нагрузке) (Simone G. и соавт., 2002): должная ММЛЖ =  $55,37 + 6,64 \times \text{рост} (\text{м}^{2,7}) + 0,64 \times \text{УН} - 18,07 \times \text{пол}$ , где ударная нагрузка (УН) =  $\text{ЭхоСАД} \times \text{УО} \times 0,0144$ , коэффициент пола: жен. = 2. Коэффициент диспропорциональности (КД) увеличения ММЛЖ рассчитывали по формуле:  $\text{КД} (\%) = \frac{\text{фактическая ММЛЖ}}{\text{должная ММЛЖ}} \times 100$ ;  $\text{КД} \geq 128\%$  — соответствие непропорционально высокой ММЛЖ;  $\text{КД} < 128\%$  — пропорциональной.

Определяли типы геометрии ЛЖ: с расчетом относительной толщины миокарда ЛЖ по формуле  $\text{ОТС} (\text{относительная толщина стенки}) = \frac{\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}}{\text{КДР}}$ :

- нормальная — индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в пределах нормы,  $\text{ОТС} < 0,45$ ;
- концентрическое ремоделирование — ИММЛЖ в пределах нормы,  $\text{ОТС} \geq 0,45$ ;
- концентрическая гипертрофия — ИММЛЖ больше нормы,  $\text{ОТС} \geq 0,45$ ;
- эксцентрическая гипертрофия — ИММЛЖ больше нормы,  $\text{ОТС} < 0,45$ .

Критерии ГЛЖ: ИММЛЖ  $> 110$  г/м<sup>2</sup>.

Методом ТМДЭхоКГ оценивали параметры ДФ ЛЖ: максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1, SPSS 12.0. Для сравнения двух независимых переменных применялся критерий Манна-Уитни. Уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали ( $p \leq 0,05$ ). Данные в тексте частично представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Применялись критерии Стьюдента, Краскелла-Уоллиса, критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат).

### Результаты

ММЛЖ беременных с сочетанием ПЭ и ХАГ во II триместре на 15,5% превышала показатель женщин с ХАГ ( $155,4 \pm 6,8$  и  $134,5 \pm 7,4$  соответственно), ИММЛЖ — на 7,7% ( $92,2 \pm 5,3$  и  $85,6 \pm 4,2$ ). Должная ММЛЖ в группе с развитием на фоне ХАГ ПЭ оказалась выше, чем с изолированным повышением АД, — на 10,9% ( $132,6 \pm 5,5$  против  $119,6 \pm 4,8$ ,  $p < 0,05$ ). Различия КД реализовались в повышенных значениях в группах в сравнении с ФБ ( $100,4 \pm 4,5$ ,  $p < 0,05$ ): на 21,9 % — при ХАГ ( $114,8 \pm 2,6$ ), 6,6 % — в сочетании ХАГ с ПЭ ( $122,4 \pm 6,3$ ). Превалирующим значением параметров в выборке с АГ выделялись представительницы с сочетанием ПЭ и ХАГ.

Тенденция к увеличению параметров ЛЖ, влияющих на характер конфигурации его миокарда (ТЗСЛЖ и ТМЖП) в III триместре оказалась наиболее значительной в группе с ХАГ, осложнившейся ПЭ ( $p < 0,05$ ). Определены различия значений ММЛЖ: в сравнении с ХАГ — на 12,1%, с меньшей разницей для ИММЛЖ — 8,2 %; должной ММЛЖ — на 13,6%. КД женщин в группе с ПЭ на фоне ХАГ оказался выше, чем с изолированной ХАГ — на 7,4% ( $118,7 \pm 4,3$  против  $127,5 \pm 3,8$  при ФБ —  $105,3 \pm 4,6$ ).

Анализ интегральных кардиальных маркеров (табл. 1) показал, что значения ММЛЖ, ИММЛЖ представительниц с КД  $> 128$  превышали аналогичные в группе с низким индексом ( $p < 0,05$ ).

Подобные тенденции возрастания кардиальных индексов при непропорционально высокой ММЛЖ (ММЛЖ, ИММЛЖ и КД) прослеживались в III триместре с констатацией статистически значимых отличий от группы с КД, показатель которых не выходил за пределы «нормативных» ( $p < 0,05$ ).

В выборке беременных с АГ во II триместре беременности вариант нормальной геометрии ЛЖ определяли у трети с ХАГ и четверти её сочетанием с ПЭ. Частота аномального ремоделирования ЛЖ при ХАГ составила 76,3%, в среднем: концентрическое выявлено у половины беременных с сочетанием ХАГ и ПЭ, что в полтора раза больше, чем с изолированным повышением АД (38,1%). ГЛЖ по концентрическому типу выявляли у 28,2% беременных с АГ.

С прогрессированием беременности нормальную геометрию ЛЖ встречали в два раза (23,7% и 14,6% соответственно) реже, чем во II триместре. Вариант концентрического ремоделирования ЛЖ у женщин с АГ выявляли с частотой (44,9%), практически аналогичной во II триместре (45,7%). Эксцентрическую ГЛЖ определяли у 5,2% женщин с ХАГ. Встречаемость концентрической геометрии ЛЖ возросла с 28,2% до 38,6%, с превалированием показателя в группе с сочетанием ПЭ и ХАГ в полтора раза (42,6% против 31,3% при изолированном повышении ХАГ).

Анализ типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от КД показал меньшую встречаемость варианта нормальной геометрии в три раза при непропорционально высоком показателе (9,6%).

В III триместре в группе с пропорциональной ММЛЖ чаще выявляли варианты нормальной геометрии (у четверти женщин) и только 4,9 % — с КД  $> 128$  ( $p < 0,05$ ), КР — более чем у половины, что вдвое чаще, чем с высоким индексом КД ( $p < 0,05$ ). КГ ЛЖ отличала две трети беременных с АГ, имеющих КД  $> 128$ . Эксцентрическую ГЛЖ — вариант компенсаторно-приспособительной реакции миокарда на возрастание ОЦК — отмечали у 1,7% беременных.

Начальные проявления диастолической дисфункции ЛЖ ДД ЛЖ по результатам ТМДЭхоКГ диагностированы во II-м триместре у 28,9% беременных, в III триместре — 40,3%.

Таблица / Table 1

### Сравнительный анализ основных кардиальных показателей в зависимости от КД обследованных женщин *Comparative analysis of the main cardiac parameters, depending on the disproportionality coefficient (DC) of women under study*

Группы Groups		N	ММЛЖ LV myocardium mass	ИММЛЖ Left ventricular myocardium mass index
II триместр II trimester	КД $\leq 128$	262	$119,8 \pm 4,2$	$76,4 \pm 3,6$
	КД $> 128$	114	$137,4 \pm 4,8$	$90,6 \pm 4,8$
III триместр III trimester	КД $\leq 128$	213	$130,2 \pm 7,4$	$83,0 \pm 4,5$
	КД $> 128$	163	$152,2 \pm 6,8$	$88,6 \pm 7,2$
			$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$

Констатация подобных изменений состоялась при более низких значениях соотношения «Е/А» и удлинении времени изоволюметрического расслабления ЛЖ – IVRT у беременных с развитием на фоне ХАГ ПЭ, статистически значимо отличных от групп с ХАГ и ФБ ( $p < 0,05$ ).

Наибольшее снижение соотношения Е/А в группе с непропорционально высокой ММЛЖ отражало возрастание жесткости миокарда ЛЖ ( $1,0 \pm 0,1$  против  $1,5 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$  при  $KD \leq 128$  во II триместре и  $0,8 \pm 0,09$  против  $1,3 \pm 0,2$  соответственно в III триместре).

Введение терминологии непропорционально высокой ММЛЖ при  $KD$  свыше 128% обусловило интерес к распределению беременных по группам в зависимости сроков начала гипотензивной терапии. Во II триместре индекс  $KD > 128$  в группах с ранней терапией ХАГ имело большее количество женщин с сочетанием ХАГ и ПЭ в полтора раза (27,2 %), в сравнении с изолированной ХАГ. В III триместре предельные значения  $KD$ , превосходящие физиологические, выявляли у четверти беременных с ХАГ, у трети беременных с ХАГ — с развитием на её фоне ПЭ. Отсутствие медикаментозной коррекции АГ с ранних сроков беременности определяло сопоставимо высокие показатели  $KD > 128$  у трети всех женщин с ХАГ во II триместре.

В III триместре показатель беременных с повышенным значением  $KD$  в группе с развитием ПЭ на фоне ХАГ оказался в полтора раза выше (60,9 %), чем с изолированной гипертензией ( $p < 0,05$ ). Отсутствие ранней терапии ХАГ определяло меньшую частоту пропорциональной ММЛЖ у беременных (65,2 % против 76,9 %) (табл. 2).

Повышенные («>128») значения  $KD$  при отсроченной гипотензивной терапии выявляли у 34,8% беременных

при ХАГ — в 1,7 раза меньше, с развитием на её фоне ПЭ — в 1,3 раза. В III триместре наличие «благоприятного»  $KD$  в группе с ранней медикаментозной коррекцией АГ выявляли чаще: при ХАГ — в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), с развитием на её фоне ПЭ — в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Значения  $KD$  «более 128» вне медикаментозной коррекции повышенных цифр АД с ранних сроков беременности констатировали у женщин с сочетанием ХАГ и ПЭ в полтора раза чаще (60,9% против 42,1%,  $p < 0,05$ ), чем с изолированной гипертензией.

Значения  $KD$ , превосходящие «нормативный предел», в группе с ранней терапией АГ выявляли у четверти беременных с гипертензией и у трети (с развитием на её фоне ПЭ) практически в полтора и два раза реже ( $p < 0,05$ ) соответственно, чем с отсроченной медикаментозной коррекцией повышенных цифр АД.

Ранняя гипотензивная терапия определяла большую встречаемость нормальной геометрии ЛЖ: у трети — с ХАГ и у четверти — с её сочетанием с ПЭ. Вариант ГЛЖ по концентрическому типу во II триместре вне своевременной коррекции выявляли практически вдвое чаще (36,3% против 19,5 %) АГ со статически значимыми отличиями в группе с развитием ПЭ на фоне ХАГ ( $p < 0,05$ ). С прогрессированием беременности нормальную геометрию ЛЖ определяли реже, чем во II триместре (29,1% против 22,6%), при более благоприятных тенденциях в группе с ранней гипотензивной терапией, практически в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Эксцентрическую ГЛЖ отмечали у 12,1% женщин с ранней терапией ХАГ.

Концентрическую геометрию ЛЖ диагностировали чаще при отсроченном назначении гипотензивных препаратов: в группе с развитием на фоне ХАГ ПЭ —

Таблица / Table 2

**Распределение  $KD$  в зависимости от сроков начала гипотензивной терапии**  
*Disproportionality coefficient (DC) distribution depending on the start of antihypertensive therapy*

Группы <i>Groups</i>			N	II триместр <i>II trimester</i>		III триместр <i>III trimester</i>	
				$KD \leq 128$	$KD > 128$	$KD \leq 128$	$KD > 128$
Хроническая артериальная гипертензия <i>Chronic arterial hypertension</i>	Ранняя терапия <i>Early therapy</i>	абс.	58	47	11	43	15
		%		81,0	19,0	74,1	25,9
	Отсроченная терапия <i>Delayed therapy</i>	абс.	76	51	25	44	32
		%		67,1	32,9	57,9	42,1
Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии <i>Preeclampsia on the chronic arterial hypertension background</i>	Ранняя терапия <i>Early therapy</i>	абс.	114	83	31	76	38
		%		72,8	27,2	66,7	33,3
	Отсроченная терапия <i>Delayed therapy</i>	абс.	128	81	47	50	78
		%		63,3	36,7	39,1	60,9
					$P_{2-4} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$	$P_{2-4} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$	

в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), ХАГ — с менее значительной разницей (35,5% против 25,9%). Отсроченная медикаментозная коррекция ХАГ влияла на сохранность кардиальных повреждений в течение срока гестации у трети с изолированной гипертензией и способствовала приросту данного типа геометрии ЛЖ практически вдвое (59,4%,  $p < 0,05$ ). Отсутствие роста аномальной геометрии на примере сохранной со второго триместра частоты концентрического ремоделирования ЛЖ наблюдали при ранней реализации гипотензивной терапии. Встречаемость данного типа геометрии ЛЖ к III триместру в группе с отсроченным медикаментозным лечением гипертензии возросла в полтора раза (до 53,9%) при ХАГ, у беременных с развитием ПЭ — сокращение ремоделирования по концентрическому типу (до 32,8%) состоялось на фоне усугубления кардиальных «повреждений» — прироста ГЛЖ практически вдвое.

Ранняя гипотензивная терапия обуславливала низкие показатели нарушения релаксационной функции ЛЖ: 20,9% против 35,6% — практически в полтора раза реже, чем у беременных с отсроченной терапией ( $p < 0,05$ ).

Сохранность ДФ ЛЖ в группе с ранней терапией ХАГ оказалась свойственна большему количеству беременных (в полтора раза (79,1 % против 64,4 %)), чем у беременных с отсроченной коррекцией повышенных цифр АД ( $p < 0,05$ ). Соответственно, показатель ДД ЛЖ в III триместре констатировали чаще при несвоевременной терапии ХАГ в полтора раза ( $p < 0,05$ ). Ранняя гипотензивная терапия определяла меньшую встречаемость ДД в выборке с АГ — 22,6 %, что, в среднем, вдвое реже, чем у беременных с сохранной способностью к релаксации миокарда ЛЖ (78,2 %, в среднем).

### Обсуждение

Полученные данные позволяют отметить возрастные значения большинства геометрических параметров сердца со II-го триместра с появлением значимых отличий к III триместру в группе с осложнением ХАГ ПЭ.

Вариабельность характеристик сердечной мышцы ЛЖ при адаптационных изменениях у здоровых беременных и с ХАГ не противоречат наблюдениям других исследователей [19]. Значительное увеличение ММЛЖ отмечали с 22 недель гестации при максимальном приросте в III триместре, определяющим развитие у беременных с ХАГ концентрической геометрии ЛЖ сопоставимо высоких показателей ремоделирования и ГЛЖ, что согласуется с данными других авторов [10]. Так, наибольшие значения ММЛЖ и ТЗСЛЖ, по данным мета-анализа 48 исследований с 1977 по 2016 г., превосходящие параметры женщин с нормотензивной беременностью, выявляли при гипертонической болезни (ГБ), начиная со второго триместра [19].

Анализ типов геометрии ЛЖ оказался информативен с позиций уточнения степени органических «повреждений» сердечной мышцы, согласно кардио-характеристикам, при длительной гипертонии [11]. Преобладание аномальной геометрии ЛЖ при ХАГ диагностировали со второго триместра, что альтернативно ремоделированию миокарда при ФБ только в третьем, несмотря на «плато» возросшего ОЦК уже к концу второго триместра [21]. Частота

аномальной кардиорекострукции — у 76,3 % беременных с ХАГ во II триместре, у 85,4 % в III триместре превышала таковую в иностранных источниках (51 %) [11], вероятно, за счет значительного удельного веса в выборке беременных с отсроченной реализацией медикаментозной коррекции повышенных цифр АД.

Прирост к III триместру ГЛЖ по концентрическому типу с 28,2% до 38,6% указывает на целесообразность выделения групп женщин, угрожаемых по прогрессированию ХАГ, вероятно, вследствие неэффективного или неадекватного (отсроченного) гипотензивного курса.

Предположительно, до выявления аномальной геометрии ЛЖ, сопряженной с риском неблагоприятных, по утверждению ряда авторов, кардиоренальных прогнозов [12], требуют внимания повышенные значения отдельных эхокардиографических параметров (ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ), наибольший прирост которых к III триместру констатировали при ГЛЖ [22]. Представляется оптимальным с целью ранней доклинической диагностики «агрессивных» форм гипертензивных расстройств и рисков ПЭ введение переменной КД, позволяющей выявить большую встречаемость непропорционально высокой ММЛЖ в группе с развитием на фоне ХАГ ПЭ, независимо от типа ГЛЖ. Прирост аномальной конфигурации миокарда ЛЖ по концентрическому типу (от ремоделирования (45,7%) до ГЛЖ (38,6%)) у беременных с ХАГ возможно расценивать с позиций поздней медикаментозной коррекции повышенных цифр АД или её неэффективности, с одновременным выделением группы риска развития ПЭ на фоне устойчиво повышенных нагрузок давлением.

Подобные заключения о неблагоприятном влиянии аномальных типов геометрии ЛЖ на прогноз заболевания наиболее состоятельны при гипертрофии по концентрическому типу, что подтверждают отдельные исследования [23,24], обосновывая вариативность морфологических изменений сердца при нормотензивной и осложненной гипертензией беременности.

Роль нарушений ДФ, наиболее часто выявляемых в группах с тяжелой гипертензией, развитием ПЭ, в доклинической диагностике заболеваний подтверждена исследованиями, где снижение параметров  $E/A$  и  $E' < 14$  см/с при ремоделировании ЛЖ ( $TZCLJ \geq 1,0$  см) соответствовало сочетанию гипертрофии миокардиоцитов с дисфункцией соединительнотканного матрикса [25]. Наиболее значительные нарушения релаксации миокарда отмечали при ХАГ с концентрической ГЛЖ в сравнении с другими типами геометрии ЛЖ [26].

Данные результаты подтверждают информативность кардиальных параметров при оценке тяжести органических «повреждений» у беременных с гипертензивными состояниями.

Сравнительный анализ сроков начала гипотензивной терапии показал ее органопротекторный эффект на основании измерений эхокардиографических параметров, расчетов ММЛЖ и типа геометрии ЛЖ при ранней медикаментозной коррекции повышенного АД. Подобные заключения о благоприятном влиянии гипотензивной терапии с снижением ММЛЖ и нормализацией геометрии ЛЖ у 9% из 436 пациентов приведены Muisanes et al. [22].

Сохранность жесткости сердечной мышцы ЛЖ у женщин с непропорционально высокой ММЛЖ, регистрируемой со второго триместра гестации, превалировала при отсроченном начале гипотензивной терапии или трудноуправляемой гипертензии. Длительные нарушения расслабления кардиомиоцитов, наблюдаемые при адекватном на фоне гипотензивной терапии контроле АД и значительном регрессе ММЛЖ, также наблюдали у женщин, беременность которых впоследствии осложнилась ПЭ. Объяснения случаев сложности коррекции ДД у беременных с ХАГ требуют углубленного анализа патогенеза, многофакторность которого подчеркивается исследователями [27].

Очевидно, что у большинства женщин с контролируемой хронической гипертензией при ранней гипотензивной терапии прогнозируемы обратимые изменения кардиальной структуры и функции, однако при трудно контролируемом повышении АД с догестационных сроков вероятность повреждения органов-мишеней (миокарда ЛЖ) значительна. Снижение частоты развития тяжелой гипертензии на 50,0% при гипотензивной терапии подтверждают результаты других авторов, отмечающих, однако, отсутствие различий в показателях ПЭ [28].

Таким образом, мониторинг состояния миокарда ЛЖ позволяет своевременно стратифицировать беременных по группам риска развития тяжелой гипертензии и отмечать оптимальные для благоприятного течения беременности параметры АД. Полагаем обоснованным следование рекомендациям АСОГ (2013) [29] о целесообразности оценки функции ЛЖ с помощью эхокардиографии женщинам с длительной артериальной гипертензией (обычно более 4 лет) до планирования беременности.

### Заключение

Доказано, что вероятность развития на фоне ХАГ аномальной геометрии миокарда ЛЖ возрастает при выявлении непропорционально высокой ММЛЖ в исходе перегрузки давлением. Исследование типа геометрии ЛЖ и ДФ позволяет уточнить степень органических повреждений (миокарда) и эффективность гипотензивной терапии. Установлено, что в отсутствие рациональной коррекции ХАГ морфофункциональные изменения сердечной мышцы ЛЖ прогрессируют с течением беременности, в наибольшей степени — при осложнении ПЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. *Ribus vernati con corempo reicae et fugiat ut quia que*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Pinheiro T.V., Brunetto S., Ramos J.G., Bernardi J.R., Goldani M.Z. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. // *J Dev Orig Health Dis.* – 2016. – V.7(4). – P.391-407. doi: 10.1017/S2040174416000209.
2. Nzelu D., Dumitrascu-Biris D., Nicolaidis K.H., Kametas N.A. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – V.218(3). – P.337.e1-337.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.235.
3. Santos M., Shah A.M. Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension // *Curr Hypertens Rep.* – 2014. – V.16(5). – P. 428. doi: 10.1007/s11906-014-0428-x.
4. Georgiopoulou V.V., Kalogeropoulos A.P., Raggi P., Butler J. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease. // *Cardiol Clin.* – 2010. – V.28. – P.675–691. doi: 10.1016/j.ccl.2010.07.005.
5. Linzbach A.J. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. // *Am J Cardiol.* – 1960. – V.5. – P.370–382.
6. Sharma R., Khalil A., Thilaganathan B. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload. // *Hypertension.* – 2016. – V.67. – P.754–762. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06667
7. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. // *J Hum Hypertens.* – 2015. – V.29(1). – P.1-6. doi: 10.1038/jhh.2014.36.
8. Melchiorre K., Sharma R., Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. // *Current Opin Obstet Gynecol.* – 2012. – V.24. – P.413–421. doi:10.1097/GCO.0b013e328359826f.
9. Drazner M.H. The progression of hypertensive heart disease. // *Circulation.* – 2011. – V.123. – P.327–334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
10. Papadopoulou E., Kaladaridou A., Agrios J., Matthaïou J., Pamboukas C., Toumanidis S. Factors influencing the twisting

### REFERENCES

1. Pinheiro TV, Brunetto S, Ramos JG, Bernardi JR, Goldani MZ. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(4):391-407. doi: 10.1017/S2040174416000209.
2. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaidis KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):337.e1-337.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.235.
3. Santos M, Shah AM. Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(5):428. doi: 10.1007/s11906-014-0428-x.
4. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Raggi P, Butler J. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease. *Cardiol Clin.* 2010;28:675–691. doi: 10.1016/j.ccl.2010.07.005.
5. Melchiorre K, Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol.* 1960;5:370–382.
6. Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload. *Hypertension.* 2016; 67: 754–762. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06667.
7. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2015;29(1):1-6. doi: 10.1038/jhh.2014.36.
8. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Current Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:413–421. doi:10.1097/GCO.0b013e328359826f.
9. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011;123:327–334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
10. Papadopoulou E, Kaladaridou A, Agrios J, Matthaïou J, Pamboukas C, Toumanidis S. Factors influencing the twisting and untwisting properties of the left ventricle during normal pregnancy. *Echocardiography.* 2014;31:155–163. doi: 10.1111/echo.12345.

- and untwisting properties of the left ventricle during normal pregnancy. // *Echocardiography*. – 2014. – V.31. – P.155–163. doi: 10.1111/echo.12345.
11. Ambia A.M., Morgan J.L., Wells C.E., Roberts S.W., Sanghavi M., et al. Perinatal outcomes associated with abnormal cardiac remodeling in women with treated chronic hypertension. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. – V.218(5). – P.519.e1-519.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.015.
  12. Paoletti E., De Nicola L., Gabbai F.B., Chiodini P., Ravera M., et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2016. – V.5;11(2). – P.271-9. doi: 10.2215/CJN.06980615.
  13. Sharp A.S., Tapp R.J., Thom S.A., Francis D.P., Hughes A.D., et al. Tissue doppler e/e' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: An ascot substudy. // *Eur Heart J*. – 2010. – V. 31. – P.747–752. doi: 10.1093/eurheartj/ehp498.
  14. Chahal N.S., Lim T.K., Jain P., Chambers J.C., Kooner J.S., Senior R. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: A population study of hypertensive subjects. // *Eur Heart J*. – 2010. – V.31. – P.588–594. doi: 10.1093/eurheartj/ehp490
  15. Dorn G.W. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. // *Hypertension*. – 2007. – V.49. – P.962–970.
  16. Buddeberg B.S., Sharma R., O'Driscoll J.M., Kaelin Agten A., Khalil A., Thilaganathan B. Cardiac maladaptation in term pregnancies with preeclampsia. // *Pregnancy Hypertens*. – 2018. – V.13. – P.198-203. doi: 10.1016/j.preghy.2018.06.015.
  17. Salvetti M., Paini A., Bertacchini F., Stassaldi D., Aggiusti C., et al. Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment. // *Pharmacol Res*. – 2018. – V.134. – P.193-199. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.026.
  18. Webster L.M., Conti-Ramsden E., Seed P.T., Webb A.J., Nelson-Piercy C., Chappell L.C. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – V.6(5). pii: e005526. doi: 10.1161/JAHA.117.005526.
  19. De Haas S., Ghossein-Doha C., Geerts L., van Kuijk S.M.J., van Drongelen J., Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – V.50(6). – P.683-696. doi: 10.1002/uog.17410.
  20. Cong J., Yang X., Zhang N., Shen J., Fan T., Zhang Z. Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – V.31. – P.805–812. doi: 10.1007/s10554-015-0628-8.
  21. de Haas S., Ghossein-Doha C., van Kuijk S.M., van Drongelen J., Spaanderman ME. Physiologic adaptation of plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – V.49. – P.177–187. doi: 10.1002/uog.17360.
  22. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., Bonzi B., Paini A., et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. // *Hypertension*. – 2004. – V.43. – P.731–738.
  23. Gerds E., Cramariuc D., de Simone G., Wachtell K., Dahlöf B., Devereux R.B. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). // *Eur J Echocardiogr*. – 2008. – V.9. – P.809–815. doi: 10.1093/ejehocard/jen155.
  24. Lieb W., Gona P., Larson M.G., Aragam J., Zile M.R., et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: 11. Ambia AM, Morgan JL, Wells CE, Roberts SW, Sanghavi M, et al. Perinatal outcomes associated with abnormal cardiac remodeling in women with treated chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):519.e1-519.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.015.
  12. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;5;11(2):271-9. doi: 10.2215/CJN.06980615.
  13. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, et al. Tissue doppler e/e' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: An ascot substudy. *Eur Heart J*. 2010;31:747–752. doi: 10.1093/eurheartj/ehp498.
  14. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: A population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J*. 2010;31:588–594. doi: 10.1093/eurheartj/ehp490.
  15. Dorn GW. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2007;49:962–970.
  16. Buddeberg BS, Sharma R, O'Driscoll JM, Kaelin Agten A, Khalil A, Thilaganathan B. Cardiac maladaptation in term pregnancies with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:198-203. doi: 10.1016/j.preghy.2018.06.015.
  17. Salvetti M, Paini A, Bertacchini F, Stassaldi D, Aggiusti C, et al. Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment. *Pharmacol Res*. 2018;134:193-199. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.026.
  18. Webster LM, Conti-Ramsden E, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5). pii: e005526. doi: 10.1161/JAHA.117.005526.
  19. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(6):683-696. doi: 10.1002/uog.17410.
  20. Cong J, Yang X, Zhang N, Shen J, Fan T, Zhang Z. Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:805–812. doi: 10.1007/s10554-015-0628-8.
  21. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Drongelen J, Spaanderman ME. Physiologic adaptation of plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:177–187. doi: 10.1002/uog.17360.
  22. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:731–738.
  23. Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:809–815. doi: 10.1093/ejehocard/jen155.
  24. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: Clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:870–878. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008.
  25. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GY, Steeds RP, Kotcha D. Echocardiographic Structure and Function in Hyper-

- Clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2014. – V.7. – P.870–878. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008.
25. Castleman J.S., Ganapathy R., Taki F., Lip G.Y., Steeds R.P., Kotecha D. Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – V.9(9). – pii: e004888. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004888.
  26. Tadic M., Cuspidi C., Vukomanovic V., Kocijancic V., Celic V. The impact of different left ventricular geometric patterns on right ventricular deformation and function in hypertensive patients. // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2016. – V.109(5). – P.311–20. doi: 10.1016/j.acvd.2015.12.006.
  27. ADVANCE Echocardiography Substudy Investigators; ADVANCE Collaborative Group Collaborators. Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes: The advance echocardiography substudy. // *J Hypertens*. – 2011. – V.29. – P.1439–1447. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283480fe9.
  28. Subki A.H., Algethami M.R., Baabdullah W.M., Alnefaie M.N., Alzanbagi M.A., et al. Prevalence, Risk Factors, and Fetal and Maternal Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Retrospective Study in Western Saudi Arabia. // *Oman Med J*. 2018;33(5):409–415. doi: 10.5001/omj.2018.75.
  29. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. // *Obstet Gynecol*. – 2013. – V.122(5). – P.1122–31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
  - tensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9). pii: e004888. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004888.
  26. Tadic M, Cuspidi C, Vukomanovic V, Kocijancic V, Celic V. The impact of different left ventricular geometric patterns on right ventricular deformation and function in hypertensive patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(5):311–20. doi: 10.1016/j.acvd.2015.12.006.
  27. ADVANCE Echocardiography Substudy Investigators; ADVANCE Collaborative Group Collaborators Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes: The advance echocardiography substudy. *J Hypertens*. 2011; 29:1439–1447. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283480fe9.
  28. Subki AH, Algethami MR, Baabdullah WM, Alnefaie MN, Alzanbagi MA, et al. Prevalence, Risk Factors, and Fetal and Maternal Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Retrospective Study in Western Saudi Arabia. *Oman Med J*. 2018;33(5):409–415. doi: 10.5001/omj.2018.75.
  29. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122–31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

## Информация об авторах

**Гасанова Бахтыкей Мусалавовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала, Республика Дагестан, e-mail: bchm75@mail.ru.

**Полина Мирослава Леонидовна**, к.м.н., врач-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва, Россия. e-mail: polina.ml@mail.ru.

## Information about the authors

**Bahtykey M. Gasanova**, PhD, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical Academy, Makhahkala, Russia.

**Miroslava L. Polina**, PhD, Gynecologist at the Women's Health Medical Center, Moscow, Russia.

Получено / Received: 3.04.2019

Принято к печати / Accepted: 18.04.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.613-003.7-02

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-22-28

## Изучение состояния гипоксии почечной ткани у больных оксалатным уролитиазом

А.К. Масальцев<sup>1</sup>, В.Б. Бородулин<sup>1</sup>, И.А. Горошинская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

<sup>2</sup>Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** определение вклада ключевых метаболитов и ферментов с учетом полиморфизма последних, в развитие оксалатного уролитиаза. **Материалы и методы:** в исследование включены 72 пациента (30 мужчин и 42 женщины) с ранее подтвержденным оксалатным уролитиазом. Был осуществлен забор крови пациентов, предварительно разделенных на группы в зависимости от стадии лечения. Проводилось определение лактата, лактатдегидрогеназы, белковосвязанного оксипролина, гомоцистеина, малонового диальдегида, глутатионпероксидазы в крови больных, исследовался полиморфизм гена MTHFR. **Результаты:** выявлено изменение концентрации исследуемых маркеров в сыворотке крови разных групп пациентов, страдающих оксалатным уролитиазом, установлены отличия в полиморфизме гена MTHFR, отвечающего за метаболические превращения гомоцистеина в организме больных оксалатным уролитиазом. **Заключение:** маркеры гипоксии почечной ткани могут рассматриваться как патогенетическое звено в развитии оксалатного уролитиаза.

**Ключевые слова:** оксалатный уролитиаз, гипоксия, глутатионпероксидаза, лактат, гомоцистеин, белковосвязанный оксипролин

**Для цитирования:** Масальцев А.К., Бородулин В.Б., Горошинская И.А. Изучение состояния гипоксии почечной ткани у больных оксалатным уролитиазом. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):22-28. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-22-28

**Контактное лицо:** Александр Константинович Масальцев, masalcev\_aleksandr@mail.ru.

## Study of the state of hypoxia of the renal tissue in patients with oxalate urolithiasis

A.K. Masaltsev<sup>1</sup>, V.B. Borodulin<sup>1</sup>, I.A. Goroshinskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

<sup>2</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to determine the contribution of key metabolites and enzymes, taking into account the polymorphism of the latter, in the development of oxalic urolithiasis. **Materials and methods:** the study included 72 patients (30 men and 42 women) with previously confirmed oxalic urolithiasis. Blood samples were taken from patients previously divided into groups depending on the stage of treatment. Lactate, lactate dehydrogenase, protein-bound hydroxyproline, homocysteine, malondialdehyde, and glutathione peroxidase in blood were determined, the polymorphism of the MTHFR gene was studied. **Results:** the change in the concentration of the studied markers in the serum of different groups of patients suffering from oxalate urolithiasis was found; differences in the polymorphism of the MTHFR gene responsible for the metabolic transformations of homocysteine in the organism of patients with oxalate urolithiasis were established. **Conclusion:** one of the chains of the development of oxalate urolithiasis was studied on the example of markers of hypoxia of the renal tissue.

**Key words:** oxalate urolithiasis, hypoxia, glutathione peroxidase, lactate, homocysteine, protein-bound hydroxyproline

**For citation:** Masaltsev A.K., Borodulin V.B., Goroshinskaya I.A. Study of the state of hypoxia of the renal tissue in patients with oxalate urolithiasis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):22-28. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-22-28

**Corresponding author:** Alexander K. Masaltsev, masalcev\_aleksandr@mail.ru.

## Введение

**О**кисидативный стресс является неотъемлемой частью многих патологических процессов, сопровождающихся гипоксией ткани [1-6].

В развитии воспалительного процесса главная роль принадлежит нейтрофилам, которые рассматриваются как источник свободных радикалов при многих заболеваниях [7-11].

В то же время классическим биохимическим реакциям с участием ключевых ферментов и метаболитов очень часто не уделяется должного внимания, что приводит очень часто к ложным выводам о роли того или иного метаболического звена в развитии патологического процесса.

Генетически обусловленные индивидуальные реакции организма изучаются фармакогенетикой. Её основные концептуальные положения базируются на неоднократно упоминающихся в литературе принципах генетического разнообразия человека, связанных с наличием генетического полиморфизма [12-16]. Можно говорить о своеобразном «дизайне» или «скелете» проводимых исследований для получения информации о прогрессировании заболевания и ранней диагностики начальных форм той или иной патологии [17].

Изменение метаболизма в органах и тканях организма тесно связано с генетическим полиморфизмом, который обуславливает напряжение биохимических реакций через усиление или ослабление синтеза соответствующих ферментов [12-17].

Цель исследования — определение вклада ключевых метаболитов и ферментов, с учетом полиморфизма последних, в развитие оксалатного уролитиаза.

## Материалы и методы

В исследование включены 72 пациента, находившихся на обследовании и лечении в урологическом отделении ГУЗ ОКБ г. Саратова в период с января по декабрь 2017 г. Пациенты в количестве 72 человек (30 мужчин и 42 женщины) вошли в группу с ранее подтвержденным оксалатным уролитиазом, 10 человек составили контрольную группу здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин). Возраст пациентов составил  $51,7 \pm 13,4$  лет (min-max: 38–70 лет), возраст добровольцев —  $49,6 \pm 11,2$  лет (min-max: 35–60 лет). Дизайн исследования одобрен Этической комиссией Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Группа больных с оксалатным уролитиазом набиралась по следующим критериям включения: подтвержденный диагноз оксалатный уролитиаз, согласно NKF Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, возраст от 38 до 70 лет. Диагноз подтверждался методами обзорной и экскреторной урографии, компьютерной томографии с контрастированием, с определением плотности камней в единицах Хаунсфилда, а также обязательного определения химического состава мочевых камней методом инфракрасной спектроскопии (обследование проводилось в частной лаборатории) в послеоперационном периоде.

Группа здоровых лиц набиралась по следующим критериям включения: отсутствие в анамнезе оксалатного уролитиаза, возраст участников от 38 до 70 лет. Для подтверждения диагноза проведено ультразвуковое исследование почек, обзорная и экскреторная урография, при которой наличие конкрементов не обнаружено.

В ходе набора пациентов в группы учитывался также ряд критериев исключения участников из исследования: наличие в анамнезе сахарного диабета, онкологических заболеваний, трансплантации почки, стеноза почечных артерий, ревматоидного артрита, ВИЧ инфицированные пациенты, больные с синдромом приобретенного иммунодефицита и прочими хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Для целей исследования был осуществлен забор крови пациентов, предварительно все участники были поделены на группы. В I группу вошли больные с подтвержденным оксалатным уролитиазом, ранее проходившие лечение в условиях урологического отделения ОКБ, оперативное вмешательство не проводилось. II группу составили пациенты с подтвержденным оксалатным уролитиазом, которым проводилось оперативное вмешательство (трансуретральная контактная уретеролитотрипсия) по поводу удаления камней различной локализации, средняя продолжительность оперативного лечения 30-60 мин. III группа — больные через сутки после оперативного лечения, IV группа — больные через 1 месяц после оперативного лечения. В группу контроля вошли здоровые добровольцы.

**Определение молочной кислоты в сыворотке крови.** Проводили ферментативный колориметрический тест, используя реагенты от производителя «Biosub LA».

**Определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.** Проводили ферментативный колориметрический тест, от производителя ЗАО «Диакон».

**Определение содержания белковосвязанного оксипролина (БСОП) в сыворотке крови** [18].

**Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови.** Уровень гомоцистеина (ГЦ) определялся на аппарате Immulite-2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

**Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты** [19].

**Метод определения активности глутатионпероксидазы в цельной крови** [20].

**Исследование полиморфизмов генов.** Выделение ДНК из лейкоцитов по протоколу «Wizard». (Genomic DNA Purification Kit A 112). Гибридизация с зондами на биочипе (методика ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН).

**Статистические методы исследования.** Использовали несколько статистических методов. Стандартный пакет STATISTICA, версия 8.0. критерий Манна-Уитни (U), двусторонний точный тест Фишера (программа GraphPad InStat) [21].

## Результаты

При развитии гипоксических явлений в тканях возможно непосредственное взаимодействие супероксида-нионрадикала с пролином с образованием оксипролина,

предшественника глиоксиловой кислоты (прекурсора оксалата). При разрушении клеточных мембран усиливается поступление в клетки ионов кальция, которые могут непосредственно вступать во взаимодействие с оксалатом с образованием микрокристаллов. Следует также обратить внимание на факт превращения глутаминовой кислоты в оксипролин.

При сниженной активности глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (GSTM 1 и GSTT 1 — делеция, нулевая аллель), глутатион может распадаться на аминокислоты (глутаминовая, глицин, цистеин) с последующей их трансформацией в конечные продукты метаболизма в условиях гипоксии тканей, а именно, глутаминовая кислота будет последовательно трансформироваться в пирролин-5-карбоксилат (1.5.1.12-1-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), пролин (1.5.99.8-пролин гидрогеназа, 1.5.1.2-пирролин-5-карбоксилат редуктаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), гидроксипролин (1.14.11.2.-проколлаген-пролин деоксигеназа, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), 3-гидроксипирролин-5-карбоксилат (1.5.1.2.- пирролин-5-карбоксилат редуктаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), 4-гидроксиглутамат (1.5.1.12.- 1- пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), 4-гидрокси-2-оксоглутарат (2.6.1.23-4-гидроксиглутамат трансминаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), пируват и глиоксилат (4-гидрокси-2-оксоглутарат альдолаза, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), глицин — в глиоксиловую кислоту при участии ферментов (1.4.1.10-глициндегидрогеназы и 2.6.1.4-глицинтрансминазы, Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), а цистеин — в гомоцистеин (Metabolic Pathways, Sigma, Product No.M3782, 1997), особенно подобная ситуация будет усугубляться при полиморфных вариантах гена MTHFR (677 C>T, 1298 A>C), продукт которого принимает участие в метаболизме фолатов. Гомоцистеин может активно участвовать в продукции свободных радикалов [22].

У больных мочекаменной болезнью полиморфизм гена MTHFR, отвечающего за метаболизм гомоцистеина, принимающего активное участие вместе с АТФ и пулом неорганического фосфата в целом как в формировании метаболита S-аденозилметионина, участвующего в синтезе важнейших нейромедиаторов (дофамина, норадреналина) и гормонов (адреналина), так и в развитии перекисного окисления липидов, составил 55 % (С/С полиморфизм, то есть «дикий» тип составил 45 %, гетерозиготы С/Т составили 35 % и гомозиготы по рецессиву — Т/Т — были представлены 20 % от всего количества исследованных образцов, OR=2.97, P < 0.05), при этом наибольший процент полиморфных вариантов гена MTHFR приходился на больных с камнями, представленными оксалатами и фосфатами, а именно у больных с фосфатурией и оксалатурией обнаруживается 75 % полиморфных гетерозиготных ( С/Т ) вариантов гена MTHFR по сравнению с больными с оксалатурией и почти 85 % полиморфных гомозиготных ( Т/Т ) вариантов гена MTHFR по сравнению с больными с оксалатурией, OR=3.14, P < 0.05.

Таким образом, в проведенных исследованиях установлены отличия в полиморфизме гена MTHFR, отвечающего за метаболические превращения гомоцистеина в организме больных мочекаменной болезнью.

У больных мочекаменной болезнью с выраженной оксалатурией выявляется полиморфизм гена GSTM1, отвечающего за активность фермента глутатионтрансферазы. При анализе частот генотипов у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) было выявлено увеличение частоты «нулевого» GSTM1 генотипа по сравнению с группой здоровых доноров (OR=1.80, P < 0.05). Известно, что глутатионтрансфераза катализирует конъюгацию промежуточных метаболитов с восстановленным глутатионом, включая и продукты ПОЛ, и работает как синергист глутатионпероксидазы.

Генетический полиморфизм GSTM1 составил около 30 % присутствия гетерозигот в популяции. Генетический полиморфизм GSTT1 составил около 20 % присутствия гетерозигот в популяции (OR=2.73, P < 0.05).

При исследовании концентрации МДА у больных с различной степенью тяжести обнаружено изменение этих показателей в плазме крови (таблица 1).

При исследовании содержания МДА в плазме крови больных МКБ обращает на себя внимание тенденция увеличения концентрации этого показателя при проведении оперативного вмешательства в почках. МДА в момент операции был значительно выше по сравнению с контролем:  $14,4 \pm 0,3$  мкМ/л для МДА. Можно утверждать, что концентрация МДА является общим неспецифическим показателем, который отражает выраженность и напряжение окислительных реакций организма на момент проведения оперативного вмешательства. На это указывает и двукратное увеличение МДА, наблюдавшееся в послеоперационном периоде в плазме крови больных раком мочевого пузыря [23].

Главными антиоксидантными ферментами являются каталаза и глутатионпероксидаза (ГПО), с помощью которых катализируются реакции восстановления молекул перекиси водорода.

Результаты исследования активности ГПО приведены в табл. 2.

Обнаруживается достоверное снижение активности ГПО у больных МКБ во всех группах, что косвенно может указывать на недостаточную активность данного фермента, особенно в группах с делециями в генах GSTM1 и GSTT1 (данные не приводятся).

При исследовании концентрации лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у больных с различной степенью тяжести обнаружено изменение этих показателей в плазме крови (табл. 3).

При исследовании концентрации БСОП у больных с различной степенью тяжести обнаружено изменение этих показателей в сыворотке крови: наблюдается тенденция к их увеличению во всех группах пациентов (табл. 4).

Происходило изменение концентрации гомоцистеина в крови больных оксалатным уролитиазом (табл. 5).

Следует отметить, что повышение концентрации данного метаболита обнаруживалось в основном у больных с полиморфизмом гена MTHFR как по гетерозиготному (С/Т), так и гомозиготному (Т/Т) профилю (данные не приводятся).

Таблица / Table 1.

**Изменение концентрации МДА в крови больных I-IV групп**  
*The change in the concentration of MDA in the blood of patients with I-IV groups*

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
МДА, мкмоль/л <i>MDA,</i> <i>μmol/l</i>	6,3±0,4	9,1±0,1*	14,4±0,3*	11,3±0,5*	9.2±0.4*

Примечание / Note:\* — p&lt;0,05

Таблица / Table 2.

**Активность глутатионпероксидазы (ГПО) в цельной крови у больных I-IV групп**  
*Activity of glutathione peroxidase (GPO) in whole blood in patients of I-IV groups*

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
ГПО, ед./ г Нб <i>GPO,</i> <i>unit / g Hb</i>	56.4 ±1.6	21.2±3.4*	23±2.8*	25.8±1.3*	26.1± 2.5*

Примечание / Note:\* — p&lt;0,05.

Таблица / Table 3.

**Изменение концентрации лактата и активности ЛДГ в крови больных I-IV групп**  
*Changes in lactate concentration and lactate dehydrogenase (LDG) activity in blood of patients of I-IV groups*

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
Лактат <i>Lactate</i>	1,7±0,5	3,4±0,2*	4,8±0,5*	2,6±0,3*	2.4.4±0.6*
ЛДГ МЕ/л <i>LDG IU/l</i>	341,6±23,3	523,8±45,1	597,8±34,2*	488,4±37,1*	472.8±40.2*

Примечание / Note:\* &lt;0,05.

Таблица / Table 4.

**Изменение концентрации БСОП в сыворотке крови больных I-IV групп**  
*Changes in the concentration of protein-bound hydroxyproline (PBH) in the serum of patients of groups I-IV*

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
БСОП Мг/24 часа <i>PBH</i> <i>Mg/24 hours</i>	37,7±0,6	78,4±5,2*	116,8±17,4*	92,3±12,3*	67.4±4.5*

Примечание / Note:\* — p&lt;0,05.

Таблица / Table 5.

**Изменение концентрации гомоцистеина в сыворотке больных I-IV групп**  
*The change in the concentration of homocysteine (HC) in serum of patients with I-IV groups*

Исследуемый показатель <i>Indicator under study</i>	Контроль <i>Control</i>	Группы больных с диагнозом МКБ <i>Group of patients with a diagnosis of urolithiasis</i>			
		1	2	3	4
ГЦ, мкмоль/л <i>HC, μmol/l</i>	8,3±1,4	16,1±1,1*	17,4±1,3*	16,3±1,5*	15,2±1,4

Примечание / Note: \* —  $p < 0,05$ .

### Обсуждение

Увеличение концентрации малонового диальдегида в плазме крови при развитии гипоксии указывает на усиление АТФ в тканях, поврежденных воспалительным процессом.

Увеличение концентрации малонового диальдегида в плазме крови при развитии гипоксии указывает на процессы увеличения количества свободных радикалов в ткани. Метаболизм свободнорадикальных процессов объективно отражает ситуацию, связанную с уменьшением энергетического заряда клетки и, следовательно, с уменьшением образования АТФ в тканях, поврежденных воспалительным процессом.

В условиях гипоксии, скорее всего, происходит перенос электронов и протонов непосредственно на молекулярный кислород от восстановленных эквивалентов НАД•Н<sub>2</sub> и ФАД•Н<sub>2</sub> с образованием супероксиданиона и его последующего восстановления в перекись водорода.

Образовавшиеся свободнорадикальные частицы будут взаимодействовать с жирными кислотами, которые входят в состав мембран клеток, в дальнейшем будут их окислять, что приведет к разрушению мембранных структур, включая митохондрии и лизосомы.

Деструкция митохондрий приведет к снижению выработки АТФ и увеличению концентрации свободного фосфата в цитозоле клеток, а разрушение лизосом — к выходу из них гидролаз, что будет способствовать аутолизу клеточных элементов и поддерживать воспалительный процесс.

Распад клеточных мембран будет способствовать вхождению ионов кальция внутрь клеток и увеличению вероятности образования нерастворимых солей — оксалатов (конечный продукт метаболизма глицина, глутаминовой кислоты и цистеина, метаболизм которого будет проходить через цистеин-сульфинат, 1.13.11.20, аланин, 4.1.1.12, пируват, 2.6.1.2., Р-гидроксипируват, 1.1.1.95., фосфосерин, 2.6.1.52., серин, 3.1.3.3, глицин, 2.1.2.1. *Metabolic Pathways*, Sigma, Product No.M3782, 1997) и фосфатов (свободный остаток Н<sub>2</sub>Р<sub>4</sub><sup>-</sup> в цитозоле).

В условиях гипоксии пируват будет трансформироваться в лактат, концентрация которого будет нарастать в плазме крови, а гидроксипролин, концентрация которого увеличивается при повреждении почечной паренхимы, будет трансформироваться в глиоксилат с последующим преобразованием в оксалат. Необходимо подчеркнуть, что гидроксипролин может быть обнаружен в плазме

крови и в моче не только как продукт распада коллагеновых структур, повреждаемых почечными камнями, но и как продукт трансформации глутаминовой кислоты и непосредственного окисления пролина свободными радикалами. Дефекты по белковым продуктам гена МТНFR (участвует в метаболизме фолатов и в образовании гомоцистеина) и генов GSTM1 (GSTT1), GPO 1-3, ответственных за перенос и метаболизм глутатиона, будут способствовать накоплению в тканях цистеина, глицина и глутамата, которые по своим метаболическим путям будут превращаться в конечном итоге в гидроксипролин и глиоксильную кислоту и, следовательно, в оксалат, который в данном конкретном случае будет выступать как своеобразное конечное «депо» вышеуказанных метаболитов.

### Заключение

Обнаружено увеличение концентрации МДА при проведении оперативного вмешательства в почках. МДА в момент операции был значительно выше, по сравнению с контролем, почти в 2 раза. Можно утверждать, что концентрация МДА является общим неспецифическим показателем, который отражает выраженность и напряжение окислительных реакций организма в момент проведения оперативного вмешательства.

Снижение активности у больных ГПО в 2-2.2 раза во всех группах указывает на недостаточную активность данного фермента у больных мочекаменной болезнью.

Происходит увеличение активности ЛДГ и концентрации лактата у больных с различной степенью тяжести в 1.5 и 2 раза соответственно.

Концентрация БСОП у больных с различной степенью тяжести увеличивалась в 2-3 раза по сравнению с контрольными значениями.

Увеличение концентрации гомоцистеина в крови больных оксалатным уролитиазом происходило в 2 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, данные показатели могут быть представлены как маркеры гипоксии у больных мочекаменной болезнью, а маркеры гипоксии почечной ткани могут рассматриваться как патогенетическое звено в развитии оксалатного уролитиаза.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Федосова Н.Н., Калюжин В.В., Пушникова Е.Ю. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // *Тер. архив.* – 2002. – №12. – С.12-15.
2. Теселкин Ю.О. Антиоксидантная активность плазмы крови как критерий оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения экзогенных антиоксидантов. Дис. докт. биол. наук. Москва; 2003. 272 с.
3. Белялов Ф.И., Мальцева Л.Е., Ягудина Р.Н. Нестабильная стенокардия и коморбидность // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. –Т. 97. – №6. – С. 70-71.
4. Проскурнина Е.В., Дудина Г.А., Созарукова М.М., Орлова Л.Р., Филиппова Ю.А., и др. Свободнорадикальная продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с миелодиспластическим синдромом: диагностика с использованием кинетической хемилюминесценции с двухступенчатой стимуляцией и клинической значимостью // *Технологии живых систем.* – 2018. – Т. 15. – №. 2. – С. 16-27.
5. Владимиров Ю.А., (Ed.), *Источники и мишени свободных радикалов в крови человека.* - МАКС-ПРЕСС, Москва, 2017.
6. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* – 2017. – № 4-2. – С.10-19. doi: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
7. Al-Khafaji A.B., Tohme S., Yazdani H.O., Miller D., Huang H., Tsung A. Superoxide induces Neutrophil Extracellular Trap Formation in a TLR-4 and NOX-dependent mechanism // *Molecular medicine.* – 2016. – № 22. doi:10.2119/molmed.2016.00054
8. Thieblemont N., Wright H.L., Edwards S.W., Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. // *Seminars in immunology.* – 2016. – №28. – P.159-173. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004
9. Tecchio C., Cassatella M.A. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. // *Seminars in immunology.* – 2016. – V.28. – P.119-128. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.003
10. Nemeth T., Mocsai A., Lowell C.A. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. // *Seminars in immunology.* – 2016. – V.28. – P.174-186. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.001
11. Awasthi D., Nagarkoti S., Kumar A., Dubey M., Singh A.K., et al. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation // *Free radical biology & medicine.* – 2016. – V.93. – P.190-203. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.004
12. Мишушкина Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии // *Кардиология.* – 2005. – №1. – С. 41-45.
13. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N., Yoshimura M., Shimasaki Y., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension // *Hypertension.* – 1998. – V.32. – P.3-8.
14. Heux S., Morin F, Lea R.A. The methylentetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians // *Hypertens. Res.* – 2004. – V.27(9). – P.663-667.

## REFERENCES

1. Tarasov NI, Teplyakov AT, Malakhovich EV, Fedosova NN, Kalyuzhin VV, Pushnikova EYu. The state of lipid peroxidation, blood antioxidant protection in patients with myocardial infarction, aggravated by circulatory failure. *Ter. archiv.* 2002;12:12-15. (in Russ).
2. Teselkin YO. *Antioxidant activity of blood plasma as a criterion for assessing the functional state of the antioxidant system of the body and the effectiveness of the use of exogenous antioxidants.* Dis. ... Dr. biol. sciences. Moscow; 2003. (in Russ).
3. Belyalov F.I., Mal'ceva L.E., YAgudina R.N. Unstable Angina and Comorbidity. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2010;97(6):70-71. (in Russ).
4. Proskurnina EV, Dudina GA, Sozarukova MM, Orlova LR, Filippova YuA, et al. Free radical neutrophil-producing function in patients with myelodysplastic syndrome: diagnosis using kinetic chemiluminescence with two-step stimulation and clinical significance. *Technologies of living systems.* 2018;15(2):16-27. (in Russ).
5. Vladimirov YuA (Ed.). *Sources and targets of free radicals in human blood.* Moscow: MAX-PRESS; 2017. (in Russ).
6. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maximova NA, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskii region.* 2017;4-2:10-19. (in Russ). doi: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
7. Al-Khafaji AB, Tohme S, Yazdani HO, Miller D, Huang H, Tsung A. Superoxide induces neutrophil extracellular trap formation in a TLR-4 and NOX-dependent mechanism. *Molecular medicine.* 2016;22. doi:10.2119/molmed.2016.00054
8. Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. *Seminars in immunology.* 2016;28:159-173. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004
9. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Seminars in immunology.* 2016;28:119-128. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.003
10. Nemeth T, Mocsai A, Lowell CA. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. *Seminars in immunology.* 2016;28:174-186. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.001
11. Awasthi D, Nagarkoti S, Kumar A, Dubey M, Singh AK, et al. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation. *Free radical biology & medicine.* 2016;93:190-203. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.004
12. Minushkina LO. Angiotensin-converting enzyme genes, NO-synthetase and endothelin-1, and left ventricular myocardial hypertrophy in patients with hypertension of the indigenous people of Yakutia. *Kardiologiya.* 2005;1:41-45. (in Russ).
13. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension.* 1998;32:3-8.
14. Heux S, Morin F, Lea RA. The methylentetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians. *Hypertens. Res.* 2004;27(9):663-667.
15. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(1):29-42.
16. Vatsis KP, Weber WW, Bell DA. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics.* 1995;5(1):1-17.
17. Goldenkova-Pavlova IV, Bruskin SA, Abdeev RM, et al. Comparative analysis of the results of phenotyping and genotyping on N-acetylation polymorphism in humans. *Genetika:*

15. Hein D.W., Doll M.A., Fretland A J. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2000. – V.9(1). – P.29-42.
16. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. Nomenclature for N-acetyltransferases. // *Pharmacogenetics.* – 1995. – V.5(1). – P.1-17.
17. Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. и др. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека // *Генетика: журнал Российской академии наук.* – 2006. – Т. 42. – №8. – С. 1143-1150.
18. Пустовалова Л.М. *Практикум по биохимии.* – Ростов-на-Дону: Феникс; 1999.
19. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии.* Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина; 1977.
20. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase // *J. Lab. Clin. Med.* – 1967. – Vol. 70. – P. 158-169.
21. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* – М.: Практика; 1998.
22. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. *Гомоцистеин.* – Москва; 2002.
23. Горошинская И.А., Шевченко А.Н., Филатова Е.В., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В. Влияние внутрипузырной химиотерапии, модифицированной сканирующим электромагнитным полем, на уровень эндотоксикоза и окислительные процессы в крови больных раком мочевого пузыря // *Российский онкологический журнал.* – 2017. – Т. 22. – № 3. – С.142-148.
24. *zhurnal Rossijskoj akademii nauk.* 2006;42(8):1143-1150. (in Russ).
25. Pustovalova L.M. *Workshop on biochemistry.* Rostov-on-Don: Feniks; 1999. (in Russ).
26. Stalnaya ID, Garishvili TG. Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. In: *Modern methods in biochemistry*, Ed. V.N. Orekhovich. M.: Medicine; 1977. P. 66-68. (in Russ).
27. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967;70:158-169.
28. Glanz S. *Biomedical statistics.* M.: Praktika; 1998. (in Russ).
29. Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Chervyakova N.V. *Homo-cysteine.* Moscow; 2002. (in Russ).
30. Goroshinskaya I.A., Shevchenko A.N., Filatova E.V., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Chudilova A.V. Effect of intravesical chemotherapy, modified by electromagnetic field in the scanning mode, on the level of endotoxemia and oxidative processes in the blood of bladder cancer patients. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal.* 2017;22(3):142-148. (in Russ).

#### Информация об авторах

**Бородулин Владимир Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия. E-mail: borodulinvb@mail.ru.

**Масальцев Александр Константинович**, прикреплённое лицо для соискания ученой степени к.м.н., кафедра биохимии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия. E-mail: masalcev\_aleksandr@mail.ru.

**Горошинская Ирина Александровна**, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: iagor17@mail.ru.

Получено / Received: 10.02.2019

Принято к печати / Accepted: 28.02.2019

#### Information about the authors

**Vladimir B. Borodulin**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry, V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. E-mail: borodulinvb@mail.ru.

**Alexander K. Masaltsev**, graduate student, Department of Biochemistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. E-mail: masalcev\_aleksandr@mail.ru.

**Irina A. Goroshinskaya**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: iagor17@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 618.145-007.415:618.7:618.111

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-29-34

## Протективная роль рекомбинантного IL-2 в комплексной терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста

Е.И. Соколова, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

**Цель:** оценить возможности протективного влияния рекомбинантного IL-2 на овариальный резерв пациенток в позднем репродуктивном возрасте после энуклеации эндометриоидной кисты яичника (ЭКЯ). **Материалы и методы:** Исходно и в течении года после лапароскопической цистэктомии ЭКЯ с применением гемостатического материала на основе оксидируемой целлюлозы обследованы 63 пациентки в возрасте 36-45 лет с односторонней ЭКЯ (4-7 см). В перитонеальной жидкости и периферической крови определены уровни цитокинов (IL-6, IL-2, IL-10, TNF), содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и уровень молекул средней массы. Сравнительный анализ овариального резерва (число антральных фолликулов (ЧАФ) и уровень антимюллерова гормона (АМГ)) проводился между 32 пациентками, получающими адъювантную терапию диеногестом (6 месяцев) с дополнительным введением рекомбинантного IL-2 и 31 пациенткой, получающими только диеногест. **Результаты:** При использовании в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного IL-2 статистически достоверно увеличиваются ЧАФ как в интактном, так и в оперированном яичнике и уровень АМГ, который восстанавливается до результатов исходных параметров. **Выводы:** Рекомбинантный IL-2 восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина, уменьшает проапоптотическое влияние на ткань яичников и активирует антиоксидантные системы. При применении в послеоперационном периоде комплексной терапии (IL-2 и диеногест) практически на исходном уровне сохраняется овариальный резерв, что благоприятствует реализации репродуктивных планов и уменьшает вероятность раннего наступления менопаузы.

**Ключевые слова:** эндометриоидная киста яичников, овариальный резерв, IL-2.

**Для цитирования:** Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Протективная роль рекомбинантного IL-2 в комплексной терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):29-34. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-29-34.

**Контактное лицо:** Екатерина Игоревна Соколова, Sokolovakat@rambler.ru.

## The protective role of the recombinant IL-2 in complex therapy of cystic ovarian endometriosis in patients of advanced reproductive age

E.I. Sokolova, I.I. Kutsenko, E.I. Kravtsova, S.K. Batmen

*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

**Objective:** to estimate the potential of the protective effect of recombinant IL-2 on the ovarian reserve of patients in advanced reproductive age after enucleation of a cystic ovarian endometriosis (COE). **Materials and methods:** Initially and over a year after laparoscopic ovarian cystectomy using hemostatic material based on oxidized cellulose, 63 patients with a single-sided COE (4-7 cm) were examined, age group: 36-45 years old. The levels of cytokines (IL-6, IL-2, IL-10, TNF), the content of diene conjugates of unsaturated fatty acids, malonic dialdehyde, superoxide dismutase and the level of molecules of average weight were determined in the peritoneal fluid and peripheral blood. The comparative analysis of the ovarian reserve (the antral follicle count (AFC) and the level of Anti-Müllerian hormone (AMH)) was conducted between 32 patients receiving adjuvant dienogest therapy (6 months) with additional administration of recombinant IL-2 and 31 patients receiving only dienogest. **Results:** When recombinant IL-2 is used in the early postoperative period, AFC (both, in the intact and operated ovary) and the AMH level (later restored to the results of the initial parameters) increase statistically significant. **Conclusions:** Recombinant IL-2 compensates the initial deficiency of the regulatory cytokine, reduces the proapoptotic effect on ovarian tissue, and activates antioxidant systems. When used in postoperative period of the complex therapy (IL-2 and dienogest), the ovarian reserve remains almost at the initial level, which favors the implementation of reproductive plans and reduces the likelihood of premature menopause.

**Keywords:** cystic ovarian endometriosis, ovarian reserve, IL-2.

**For citation:** Sokolova E.I., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I. Batmen S.K. The protective role of the recombinant IL-2 in complex therapy of cystic ovarian endometriosis in patients of advanced reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):X-X. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-29-34

**Corresponding author:** Ekaterina I. Sokolova, Sokolovakat@rambler.ru.

## Введение

Эндометриоидные кисты (ЭКЯ) выявляют у 10–14 % женщин [1], оперированных по поводу объемных образований органов малого таза как в активном, так и позднем репродуктивном возрасте. У возрастного контингента, помимо естественного обеднения овариального запаса, наблюдается дополнительное, связанное с наличием ЭКЯ, прогрессивное уменьшение параметров овариального резерва вплоть до инфертильности. По данным литературы последних лет, у пациенток с ЭКЯ выявлены сопряжение снижения параметров овариального резерва с активацией провоспалительного звена цитокинового каскада на местном и системном уровнях, дефицитностью регуляторных механизмов, определяемых уровнем ИЛ2 и интенсификацией процессов перекисного окисления в перитонеальной жидкости с развитием явлений окислительного стресса [2-4]. Рост эндометриоидной кисты яичника, болевой синдром и бесплодие часто вынуждают прибегнуть к хирургическому удалению ЭКЯ с возникновением неизбежной операционной травмы, которая усугубляет вышеуказанные дисфункции и прогрессивно ухудшает параметры овариального резерва, особенно у пациенток позднего репродуктивного возраста [3-4].

Вышесказанное обуславливает поиск методов хирургического воздействия, уменьшающих операционную травму и препаратов для послеоперационной адъювантной терапии, направленной на сохранение овариального резерва у пациенток с ЭКЯ. Учитывая доминирующую роль иммунологических нарушений на системном и местном уровнях с нарушением механизмов регуляции опосредованных ИЛ2, применение данного препарата может обеспечить изменение в цитокиновом балансе и позитивно отразится на состоянии овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста с ЭКЯ.

**Цель исследования** — оценить возможности протективного влияния рекомбинантного ИЛ-2 на овариальный резерв пациенток в позднем репродуктивном возрасте после энуклеации эндометриоидной кисты яичника.

## Материалы и методы

Проведено обследование 63 пациенток позднего репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичника (ЭКЯ), прооперированных в ГБУЗ «НИИ ККБ№1 им. С.В.Очаповского» и Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ.

В группу исследования были включены пациентки в возрасте 36-45 лет, с наличием впервые выявленной односторонней эндометриоидной кистой яичника размером

4-7 см, не имеющих других доброкачественных или подозрения на злокачественную опухоль яичника, другой гинекологической и тяжелой экстрагенитальной патологии, подписавшие информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и проводимое исследование. Всем пациенткам проведена лапароскопическая энуклеация ЭКЯ с применением с целью гемостаза материала на основе окисляемой целлюлозы. Послеоперационный период у всех исследуемых велся стандартно, согласно протоколу: профилактическая антибактериальная терапия (цефазолин 2,0 в/в однократно), обезболивание — нестероидные противовоспалительные препараты (кетонал), ранняя активизация. Прием диеногеста в качестве адъювантной терапии начинали с 5-х суток послеоперационного периода 2 мг ежедневно длительностью 6 месяцев. На основании предыдущих исследований, с целью коррекции иммунологических дисфункций 32 пациенткам (I группа) дополнительно назначено внутривенное капельное введение рекомбинантного ИЛ2 (Ронколейкин) дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия интраоперационно и далее двукратно на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода. Пациентки II группы (n=31) велись согласно обычному протоколу. Группу контроля составили 35 условно здоровых женщин, поступивших на хирургическую стерилизацию.

Оценивалось клиническое течение послеоперационного периода. Всем пациенткам в динамике до операции и на протяжении 12 месяцев после с целью оценки течения овариального резерва проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) органов малого таза. С помощью соответствующих тест-систем определяли уровень антимюллерова гормона (АМГ) как биохимического параметра фолликулярного резерва. В перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК) определяли уровни содержания цитокинов (ИЛ6, ИЛ2, ИЛ10, TNF- $\alpha$ ) с использованием панели моноклональных антител (ВЕКТОР-БЕСТ), рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ) периферической крови и перитонеальной жидкости как отношение ИЛ6/ИЛ10. Изучалось содержание диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), уровня молекул средней массы (МСМ, E280, у.е ОП) по соответствующим методикам, с расчетом интегрального показателя окислительной активности соответствующей среды (МДА/СОД, у.е).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Excel и Statistica 6,0. Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Послеоперационный период у всех обследуемых протекал гладко, выписаны домой на амбулаторное лечение под наблюдение врача женской консультации на 5-6-е сутки, что соответствовало среднему количеству койко-дней у пациенток данного профиля.

Анализ уровней продуктов ПОЛ и АОС ПЖ показал, что при применении рекомбинантного IL2 в первые сутки послеоперационного периода наблюдается статистически значимое ( $p < 0,05$ ), по сравнению с исходными данными, увеличение уровня ДК ( $5,9 \pm 1,1$  Ед/мл против  $4,1 \pm 0,4$  Ед/мл в контроле), уровня МДА ( $8,6 \pm 0,5$  мкмоль/л против  $7,9 \pm 1,0$  мкмоль/л в контроле), при этом статистически значимого отличия от результатов второй группы выявлено не было. Уровень МСМ, E280 у.е. ОП в статистически значимо не отличался, в сравнении с исходными данными и результатами пациенток второй группы, и составил  $0,4 \pm 0,2$  у.е.,  $p > 0,01$ . При этом отмечена статистически значимая разница в увеличении уровня СОД относительно пациенток второй группы (первая группа —  $7,2 \pm 0,5$  ед/мг; вторая группа —  $4,4 \pm 0,6$  ед/мл,  $p < 0,05$ ), и, как следствие, уменьшение (МДА/СОД, у.е) ( $1,1 \pm 0,5$  у.е.) ПЖ в послеоперационном периоде, отразившее менее выраженный окислительный потенциал перитонеальной жидкости, по сравнению с результатами полученными у пациенток второй группы —  $1,9 \pm 0,2$  у.е. против  $p < 0,05$ . При сравнительном анализе изменений в функционировании системы ПОЛ/АОС ПК статистически значимой разницы не было выявлено. Уровень ДК прогрессивно нарастал в первые сутки послеоперационного периода до  $11,3 \pm 3,2$  мкмоль/л во II группе и до  $10,9 \pm 3,9$  мкмоль/л в I группе, к 5-м суткам снижался до исходных значений  $8,9 \pm 1,9$  мкмоль/л в первой группе и до  $9,3 \pm 2,5$  мкмоль/л во второй, и к концу первого месяца послеоперационного периода у всех пациенток снижался до уровня значений контрольной группы ( $4,2 \pm 0,6$  мкмоль/л) и находился в этих пределах уровня группы контроля в течении всего периода наблюдения. Динамика соотношения между МДА/СОД также статистически значимо не отличалась, нарастая к первым суткам послеоперационного периода до  $2,3 \pm 1,2$  у.е. в первой группе и до  $2,6 \pm 1,2$  у.е. во второй группе. К 5-м суткам соотношение МДА/СОД статистически значимо более активно снижалось в I группе до  $0,6 \pm 0,3$  у.е. ( $0,9 \pm 0,3$  у.е. — II группа,  $p < 0,05$ ), что практически соответствовало результатам группы контроля ( $0,4 \pm 0,2$  у.е.) и в дальнейшем сохранялось на этом уровне. Во II группе соотношение между МДА/СОД приблизилось к результатам группы контроля только к 12 месяцу наблюдения ( $0,5 \pm 0,4$  у.е.). Динамика МСМ, E280, у.е. ОП ПК по группам статистически значимо не различалась ( $p > 0,05$ ), прирост наблюдался только в первые сутки послеоперационного периода до  $0,33 \pm 0,02$  в I группе и до  $0,32 \pm 0,01$  во II группе,  $p > 0,05$ . Далее уровень МСМ снижался до результатов контрольной группы у всех пациенток и оставался таковым до конца периода наблюдения.

Анализ динамики цитокинового баланса показал, что на фоне интраоперационного внутривенного введения рекомбинантного IL-2 в ПЖ отмечалось статистически высоко значимое увеличение уровня этого цитокина, обладающего регуляторной функцией ( $14,8 \pm 2,1$  пкг/мл

(I группа) против  $6,7 \pm 1,2$  пкг/мл (II группа)),  $p < 0,01$ . У пациенток I группы отмечалось более выраженное, по сравнению со II группой, значимое увеличение уровня провоспалительного IL6 ( $56,2 \pm 7,4$  пкг/мл против  $45,7 \pm 4,9$  пкг/мл), а также двукратное увеличение противовоспалительного IL10 ( $25,3 \pm 3,2$  пкг/мл против  $12,3 \pm 2,1$  пкг/мл), приведшее к снижению ПВИ ПЖ пациенток первой группы до  $2,2 \pm 0,5$  у.е. относительно исходных параметров ( $2,9 \pm 0,8$  у.е.), что значимо отличалось от показателей II группы ( $3,8 \pm 1,2$  у.е.),  $p < 0,01$ . Также у пациенток I группы не было выявлено значимого нарастания уровня TNF- $\alpha$ , который составил  $7,5 \pm 1,7$  пкг/мл, против  $7,3 \pm 1,5$  пкг/мл исходно, что было достоверно ниже, по сравнению с показателем, полученным у пациенток II группы ( $9,1 \pm 0,7$  пкг/мл),  $p < 0,01$ .

В периферической крови в первые сутки послеоперационного периода у пациенток I группы наблюдался значимый прирост уровня IL2, связанный с внутривенным ведением препарата ( $12,1 \pm 4,4$  пкг/мл против  $4,6 \pm 1,4$  пкг/мл исходно). При этом отмечена высокозначимая разница с аналогичными показателями у пациенток второй группы ( $6,9 \pm 2,1$  пкг/мл),  $p < 0,01$ . К 5-м суткам послеоперационного периода уровень IL2 несколько снижался, приближаясь к результатам контрольной группы через 1 месяц ( $3,4 \pm 0,8$  пкг/мл против  $2,8 \pm 0,2$  пкг/мл). При дальнейшем обследовании уровень IL2 не изменялся, сохраняясь на прежнем уровне до конца периода наблюдения. На фоне повышения уровня регуляторного IL2 отмечено статистически высоко значимое повышение IL6 ( $112,5 \pm 6,9$  пкг/мл против  $78,5 \pm 7,2$  пкг/мл исходно), и IL10 ( $15,3 \pm 3,7$  пкг/мл против  $9,5 \pm 2,1$  пкг/мл исходно ( $p < 0,01$ )). Эти параметры существенно отличались от аналогичных показателей полученных у пациенток второй группы (IL6 —  $99,5 \pm 5,9$  пкг/мл и IL10 —  $10,5 \pm 1,3$  пкг/мл),  $p < 0,05$ , и отражались на ПВИ ПК, который у пациенток первой группы достоверно снижался, по сравнению с исходным показателем до  $7,4 \pm 1,0$  у.е., в отличие от достоверно нарастающего ПВИ у пациенток второй группы ( $9,5 \pm 1,2$  у.е.) ( $p < 0,05$ ).

К 5-м суткам послеоперационного периода отмечено нарастание уровня IL10 до  $17,4 \pm 3,2$  пкг/мл при некотором снижении IL6 до  $96,4 \pm 6,3$  пкг/мл, что сопровождалось дальнейшим снижением ПВИ. По данным исследования, ПВИ у пациенток первой группы приблизился к показателям контроля к 1-му месяцу п/о периода ( $3,2 \pm 1,4$  у.е. против  $2,9 \pm 0,9$  у.е. в третьей группе (контроль)) и сохранялся таковым до конца периода наблюдения, в отличие от ПВИ ПК у пациенток во второй группе, который статистически значимо повышался к концу периода наблюдения ( $6,1 \pm 2,1$  у.е.),  $p < 0,01$ .

Отмечено, что уровень TNF- $\alpha$ , у пациенток первой группы в первые сутки статистически значимо снижался в 1-ые сутки послеоперационного периода ( $3,6 \pm 0,9$  пкг/мл против  $4,3 \pm 0,6$  пкг/мл исходно,  $p < 0,05$ ) существенно отличаясь от результатов пациенток второй группы на тот же момент обследования ( $6,2 \pm 1,5$  пкг/мл),  $p < 0,05$ . Такая же тенденция сохранялась на 5-е сутки послеоперационного периода, и концу месячного интервала в первой группе уровень TNF- $\alpha$ , снижаясь, достиг результатов третьей группы (контроль) ( $1,4 \pm 0,6$  пкг/мл против  $1,1 \pm 1,1$  пкг/мл в контроле,  $p > 0,05$ ).

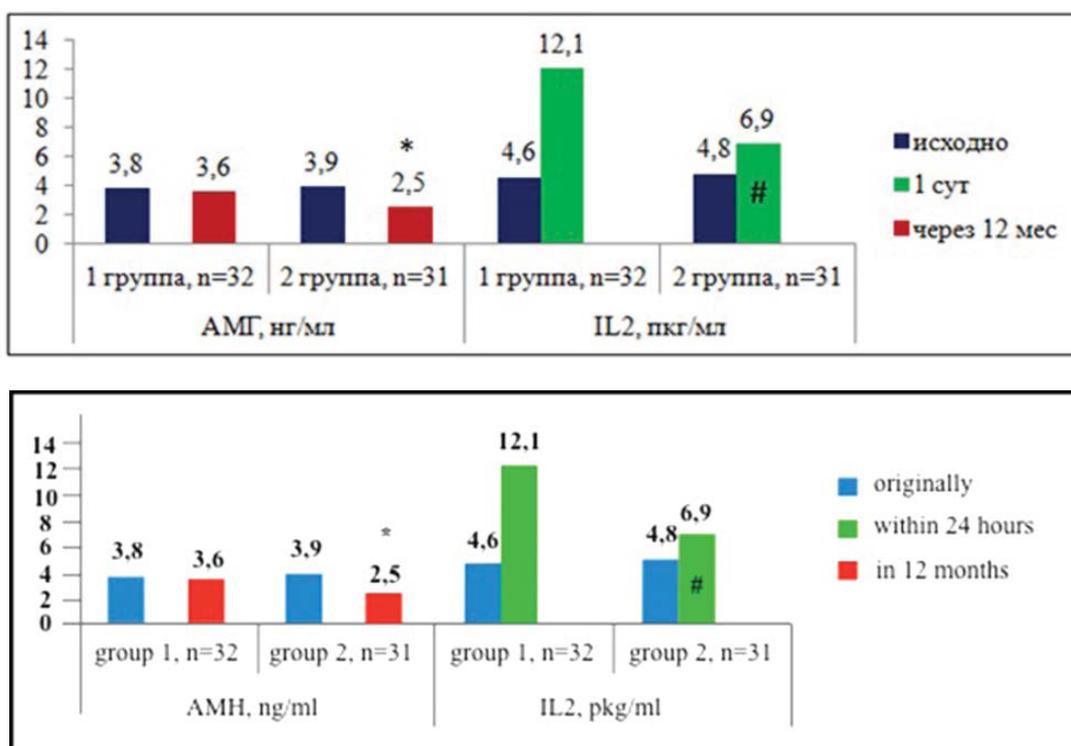


Рисунок 1. Динамика уровня антимюллера гормона в течение года наблюдения при использовании в послеоперационном периоде рекомбинантного ИЛ2.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  относительно исходных данных, # —  $p < 0,001$  относительно аналогичных показателей в первой группе.

Figure 1. The changes in antimullerian hormone level during 1 year follow-up after surgery with the use of recombinant IL2.

Note: \* —  $p < 0,05$ , regarding on baseline data, # —  $p < 0,001$ , regarding on equivalent indicators in 1st group.

В течение 12 месяцев наблюдения после проведения операции с применением гемостатического материала суммарный объем яичниковой ткани несколько уменьшился достоверно, не отличаясь по группам, однако при подсчете антральных фолликулов в оперированном яичнике выявлено пятикратное увеличение их количества в первой группе ( $3,3 \pm 0,9$ ), статистически значимо отличающееся от их количества во 2 группе ( $1,5 \pm 0,4$ ),  $p < 0,05$ . В интактном яичнике у пациенток первой группы также выявлено достоверно значимое увеличение числа антральных фолликулов, как по сравнению с исходными данными, так и сравнительно с данными, полученными во второй группе ( $6,5 \pm 1,2$  против  $5,1 \pm 1,8$  в 1 группе и  $3,3 \pm 1,2$  исходно,  $p < 0,05$ ). Уровень АМГ, у пациенток 1 группы к финалу наблюдения статистически значимо не отличался от исходных параметров ( $3,6 \pm 1,8$  нг/мл против  $3,8 \pm 0,9$  нг/мл исходно) ( $p > 0,01$ ) и был статистически значимо выше, чем во второй группе ( $2,5 \pm 0,7$  нг/мл),  $p < 0,05$ .

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о протективной роли рекомбинантного ИЛ2 в отношении сохранения овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста после удаления ЭКЯ (энуклеация эндометриоидной кисты с применением гемостатического материала). На фоне применения данного препарата отмечены позитивные изменения цитокинового

баланса периферической крови и перитонеальной жидкости, что благоприятно влияло на течение процессов репарации. Вероятно, использование рекомбинантного ИЛ-2 восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина и модулирует утраченную физиологическую реакцию организма пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте, в том числе и на операционную травму, в виде одномоментного увеличения содержания цитокинов провоспалительного и противовоспалительного каскада (ИЛ-6 и ИЛ-10). Так как избыток ИЛ-6 ингибирует продукцию TNF $\alpha$ , который обладает проапоптотическим влиянием на местном и системном уровне, а активация противовоспалительного звена ингибирует цитотоксическую активность макрофагов, итогом этого взаимного влияния является уменьшение токсического и проапоптотического влияния на здоровую ткань как оперированного, так и интактного яичника [5-8].

Рекомбинантный ИЛ-2, усиливает генерацию основных форм кислорода, и его перекисей [9], что проявляется в быстром снижении окислительного потенциала и активации антиоксидантных систем перитонеальной жидкости и периферической крови.

### Выводы

В результате вышеуказанных воздействий (уменьшение интраоперационной травмы путем применения гемостатического материала и коррекции исходной им-

мунологической компрометированности) у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде при применении в раннем послеоперационном периоде практически на исходном уровне сохраняется овариальный резерв, что благоприятствует возможности реализации ими ре-

продуктивных планов и уменьшает вероятность раннего наступления менопаузального периода.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Богатова М.Е. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриодных кист яичников // *Медицинский альманах*. - 2017. - Т.46 - №1 - С. 107-110.
2. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Томина О.В. Влияние различных методов эндохирургического гемостаза на овариальный резерв при энуклеации эндометриодных кист у пациенток позднего репродуктивного возраста. // *Современные проблемы науки и образования*. - 2018. - №5 - С.1-6. DOI 10.17513/spno.28182
3. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., Gupta M., Harwalker J., Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2016. - V.215(5). - P.589 e1-589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
4. Бахтияров К.Р., Семерюк Т.А., Чурганова А.А., Сохранение овариального резерва у больных с эндометриозом // *Здоровье и образование в XXI веке*. - 2018. - №5. - С. 9-14. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-9-14
5. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K., Seyhan A., Oral Yilmaztepe A., Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. // *Hum Reprod*. - 2013. - V.28. - P.2140-2145
6. Chen Y., Pei H., Chang Y., Chen M., Wang H., et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. // *J Ovarian Res*. - 2014. - V.7. - P.108. doi: 10.1186/s13048-014-0108-0
7. Sanchez A.M., Viganò P., Somigliana E., Panina-Bordignon P., Vercellini P., Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. // *Hum Reprod Update*. - 2014. - V.20. - P.217-230
8. Ding Y., Yuan Y., Ding J., Chen Y., Zhang X., Hua K. Comprehensive assessment of the impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve. // *J Minim Invasive Gynecol*. - 2015. - V.22. - P.1252-1259
9. Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Дегтярева М.В., Попович А.М. *Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике*. - СПб.:Издательство «Новая альтернативная полиграфия», 2008.

## Информация об авторах

**Екатерина Игоревна Соколова**, врач акушер-гинеколог, Клиника, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0002-7325-4162. E-mail: Sokolovakat@rambler.ru.

**Ирина Игоревна Куценко**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0003-0938-8286. E-mail: kicenkoi@mail.ru.

## REFERENCES

1. Kachalina TS, Zinoviev AN., Bogatova ME. Comprehensive risk assessment development of recurrent ovarian endometriomas. *Medical Almanac*.2017;46(1):107-110. (In Russ).
2. Sokolova EI, Kutsenko II, Kravtsova EI, Tomina OV. The effect of various methods of endosurgical hemostasis on the ovarian reserve in case of enucleation of endometriomas in patients of late reproductive age. *Modern problems of science and education*. 2018; (5): 1-6. (In Russ). DOI 10.17513/spno.28182
3. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):589 e1-589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
4. Bakhtiyarov KR, Semeriuks TA, Churganova AA. Preservation of the ovarian reserve in patients with endometriosis. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018;20(5):9-14. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-9-14
5. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013;28:2140-2145
6. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2014;7:108. doi: 10.1186/s13048-014-0108-0
7. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20:217-230
8. Ding Y, Yuan Y, Ding J, Chen Y, Zhang X, Hua K. Comprehensive assessment of the impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:1252-1259
9. Yegorova VN., Babchenko IV., Degtyareva MV., Popovich AM. *Interleikin-2: experience of clinical use in pediatric practice*. Spb.: Publisher "New Alternative Printing"; 2008. (In Russ).

## Information about the authors

**Ekaterina I. Sokolova**, obstetrician-gynecologist, Clinic of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0002-7325-4162. E-mail: Sokolovakat@rambler.ru.

**Irina I. Kutsenko**, doctor of medical Sciences, Professor, head of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0003-0938-8286. E-mail: kicenkoi@mail.ru

**Елена Иосифовна Кравцова**, к.м.н., доцент кафедры Акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0001-8987-7375. E-mail: Luzum69@mail.ru.

**Саида Казбековна Батмен**, к.м.н., доцент кафедры Акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0002-1790-444X. E-mail: tkhatl.saida@mail.ru.

**Elena I. Kravtsova**, candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0001-8987-7375.

**Saida K. Batmen**, candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0002-1790-444X. E-mail: tkhatl.saida@mail.ru.

Получено / Received: 12.03.2019

Принято к печати / Accepted: 8.04.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.89:004]-092

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-35-47

## Клинико-патогенетическая характеристика компьютерной зависимости

В.А. Солдаткин<sup>1</sup>, Д.Ч. Мавани<sup>2</sup>, Е.В. Карпова<sup>2</sup>, А.Я. Перехов<sup>1</sup>, В.В. Мрыхин<sup>1</sup>, А.И. Ковалев<sup>1</sup>,  
М.Н. Крючкова<sup>1</sup>, О.А. Бухановская<sup>1</sup>, И.Н. Хмарук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Медицинский Центр «Нова Вита», Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучить клинические проявления, психопатологическую динамику и значимые патогенетические факторы развития компьютерной зависимости (КЗ). **Материалы и методы:** обследованы 93 пациента, страдающие КЗ. Контрольная группа — 50 здоровых добровольцев. Методы: клинический, психологический, параклинический (МР-томография головного мозга; ЭЭГ; изучение уровня суточной экскреции адреналина, норадреналина, дофамина; исследование уровня серотонина в крови; молекулярно-генетические исследования), статистический. **Результаты:** установлено, что клиническая картина КЗ представлена эпизодами компьютерной деятельности (КД) и внеэпизодными периодами. Проявления эпизода и внеэпизодного периода составляют единый синдром зависимости от КД. Утяжеление и усложнение симптоматики происходит за счет присоединения синдрома измененной реактивности. Клинико-динамическая модель развития КЗ характеризуется этапностью с наличием инициального этапа и этапа развернутой клинической картины. Расстройство имеет предрасположенность. Личностный компонент предрасположенности включает преобладание акцентуаций неустойчивого и шизоидного типов, низкие показатели интернальности в обеих группах. Морфофункциональный компонент включает особенности полиморфизма Val158Met гена COMT в виде преобладания (59,1 %) гомозигот по аллели Val и высокую частоту структурных аномалий ЦНС (55 пациентов; 62,5 %). Половой компонент состоит в преобладании лиц мужского пола. Установлены некоторые звенья патогенеза КЗ: нарушения катехоламиновой и серотониновой нейромедиации, нарушения биоэлектрической активности головного мозга с высокой распространенностью (47,0%) пароксизмальной активности. **Выводы:** на основе выявленных патогенетических механизмов рекомендованы следующие подходы к терапии КЗ: психотерапия, психофармакотерапия и их сочетание.

**Ключевые слова:** компьютерная зависимость, интернет-аддикция, предрасположенность, лечение зависимости

**Для цитирования:** Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч., Карпова Е.В., Перехов А.Я., Мрыхин В.В., Ковалев А.И., Крючкова М.Н., Бухановская О.А., Хмарук И.Н. Клинико-патогенетическая характеристика компьютерной зависимости. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):35-47. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-35-47

**Контактное лицо:** Виктор Александрович Солдаткин, sva-rostov@mail.ru.

## Clinic pathogenetic characteristics of computer addiction

V.A. Soldatkin<sup>1</sup>, D.C. Mavani<sup>2</sup>, E.V. Karpova<sup>2</sup>, A.Ya. Perekhov<sup>1</sup>, V.V. Mrihkhin<sup>1</sup>, A.I. Kovalev<sup>1</sup>,  
M.N. Kryuchkova<sup>1</sup>, O.A. Bukhanovskaya<sup>1</sup>, I.N. Khmaruk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Medical Center "Nova Vita", Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to study the clinical picture, psychopathological dynamics and significant pathogenetic factors of computer addiction development (CA). **Materials and methods:** the study included 93 patients with CA. The control group (CG) was represented by 50 healthy volunteers. Methods: clinical, psychological, paraclinical (brain MRI; EEG; daily excretion level of adrenaline, norepinephrine, dopamine; blood serotonin level; molecular genetic studies), statistical. **Results:** It is established, that the clinical picture of CA is represented by episodes of computer activity (CAct) and non-episode periods. Their features form a single syndrome of addiction to CAct. Increase of symptoms' severity and their complication occur due to addition of the altered reactivity syndrome. The clinical-dynamic model of CA development is characterized by phasing with the presence of the initial stage and the stage of the expanded clinical picture. The disorder has a predisposition. The personality component of the predisposition includes the predominance of accentuations of unstable and schizoid types, low rates of internality in both groups. The morphofunctional component includes Val158Met polymorphism features of the COMT gene as predominance (59.1 %) of homozygotes for the Val allele and a high frequency of CNS structural anomalies (55 patients; 62.5 %). The gender component characterizes the predominance of males in CA. Some pathogenetic mechanisms of CA are established: impaired catecholamine and serotonin neuromediation, impaired bioelectrical brain activity with a high prevalence (47.0 %) of paroxysmal activity. **Conclusions:** Based on the identified pathogenetic mechanisms, the following approaches to the CA treatment are recommended:

psychotherapy, psychopharmacotherapy, and their combination.

**Keywords:** computer addiction, internet addiction, predisposition, addiction treatment

**For citation:** Soldatkin V.A., Mavani D.C., Karpova E.V., Perekhov A.Ya., Mrikhin V.V., Kovalev A.I., Kryuchkova M.N., Bukhanovskaya O.A., Khmaruk I.N. Experimental method replacement of the osteo-chondral defects of the large joints (first result Clinic pathogenetic characteristics of computer addiction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):X-X. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-35-47

**Corresponding author:** Victor A. Soldatkin, sva-rostov@mail.ru.

## Введение

Неотъемлемой частью жизни современного общества является технологический прогресс с интенсивным внедрением компьютерных технологий, расширяющих возможности пользователей. В то же время интенсивно развивающаяся практика распространения виртуальной деятельности порождает и новые проблемы, в частности, формирование компьютерной зависимости (КЗ). Проблема зависимости, ввиду стремительного характера распространения множества ее форм, обуславливает необходимость решения медицинских, социальных и правовых задач [1-3].

В доступной литературе клиническое описание КЗ в подавляющем большинстве исследований основывается на методе одномоментного сплошного анкетирования [4-6]. В то же время, динамические особенности расстройства остаются малоизученными. Нет ясности в вопросах сходства и отличий КЗ, как единственного расстройства (КЗ единственное расстройство, КЗ-ЕР) и КЗ, коморбидной с другим психическим расстройством — сочетанная КЗ, СКЗ [3]. Остаются недостаточно освещенными факторы predispositions, что затрудняет выделение групп риска и разработку профилактических программ [2, 7, 8], в том числе семейно-ориентированных [9]. Очевидно недостаточное количество работ, посвященных терапии КЗ. В большинстве своем они основаны на применении психотерапии [2, 10, 11]. Лекарственная терапия и возможности ее сочетания с психотерапией (ПТ) практически не изучены, имеются лишь разрозненные публикации, основанные на изучении малых групп пациентов [7,8,12,13]. Высоким потенциалом в решении этих задач обладает клиничко-динамический подход [1-3,6].

Цель исследования — изучить клинические проявления, психопатологическую динамику и значимые патогенетические факторы развития компьютерной зависимости.

## Задачи исследования:

1. Изучить клиническую картину компьютерной зависимости, разработать семиотический аппарат и провести синдромальное типирование данного расстройства.
2. Изучить клинические особенности компьютерной зависимости как единственного расстройства и сочетанной компьютерной зависимости, разработать критерии их дифференциальной диагностики.
3. Изучить значимые факторы риска развития ком-

пьютерной зависимости и существенные патогенетические механизмы.

4. Создать клиничко-динамическую модель развития компьютерной зависимости и разработать принципы её терапии.

## Материалы и методы

Изучение клиничко-динамических особенностей и факторов риска развития расстройства проводилось в рамках открытого, выборочного, сравнительного, ретроспективного исследования среди 93 пациентов, страдающих КЗ. Контрольная группа (КГ) — 50 условно-здоровых добровольцев. Пациенты, достигшие 15 лет, подписывали информированное согласие самостоятельно. Информированное согласие пациентов, не достигших 15 лет, подписывали их родители. Исследовательская программа включала 4 этапа:

Этап А: клинический скрининг (первичный консультативный прием).

Этап В: обследование (клиническое, психологическое, параклиническое).

Этап С: лечение (комплексное, психотерапия или психофармакотерапия).

Этап D: катамнестическое наблюдение.

КЗ диагностировалась при выявлении синдромов психофизической зависимости и измененной реактивности [14], верифицировалась критериями Brown R.I. и Griffiths M.D. [15]. Выявленное расстройство проверялось на соответствие рубрике МКБ-10: «Другие расстройства привычек и влечений» (F63.8).

По результатам проведенного обследования (этап В), у части пациентов были выявлены иные психические расстройства (табл. 1). Это явилось основанием для разделения пациентов на группы с КЗ-ЕР (n=44) и СКЗ (n=49).

Критерии включения и исключения по группам исследования отражены в табл. 2.

КГ была сопоставима с группами КЗ-ЕР и СКЗ (табл. 3).

Обследование включало применение следующих методов:

1. Клинический.

2. Психологический с применением стандартизированных психо-диагностических методик: «Корректирующая проба», «Счет по Крепелину», «Таблицы Шульце», «Проба Мюнстерберга», «Проба на запоминание 10 слов», «тест зрительной ретенции Бентона», «Пиктограммы (метод опосредованного запоминания)», «Исключение 4-го лишнего», «Сравнение понятий», «Предметная классификация», «Толкование скрытого смысла пословиц» и

Таблица / Table 1

**Представленность сочетанных психических расстройств в группе СКЗ (n=49)**  
*Representation of comorbid mental disorders in the CCA group (n=49)*

Расстройство, сочетающееся с КЗ <i>Comorbid disorders</i>	Количество выявленных случаев, n <i>The number of cases detected, n</i>
Шизотипическое расстройство <i>Schizotypal disorder</i>	30 (61,2 %)
Депрессивный эпизод <i>Depressive episode</i>	5 (10,2 %)
Биполярное аффективное расстройство <i>Bipolar affective disorder</i>	4 (8,2 %)
Обсессивно-компульсивное расстройство <i>Obsessive compulsive disorder</i>	3 (6,1 %)
Параноидная шизофрения <i>Paranoid schizophrenia</i>	2 (4,1 %)
Шизоаффективное расстройство <i>Schizoaffective disorder</i>	2 (4,1 %)
Синдром дефицита внимания и гиперактивности <i>ADHD</i>	2 (4,1 %)
Эпилепсия <i>Epilepsy</i>	1 (2,0 %)

Таблица / Table 2

**Критерии включения в группы исследования и исключения из них**  
*Criteria for inclusion in the study group and exclusion from them*

Группа <i>Group</i>	Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	Критерии исключения <i>Exclusion criteria</i>
КЗ-ЕР ICA  (n=44)	Диагностированная КЗ (другие расстройства привычек и влечений, F63.8 по МКБ-10), возраст — от 14 лет до 19 лет (юноши и девушки) <i>Diagnosed CA as F63.8 by ICD-10, 14 to 19 yrs. old boys and girls</i>	Наличие любого другого психического расстройства по МКБ-10, кроме зависимости (химической или нехимической) <i>The presence of any other mental disorder according to ICD-10, other than dependence (chemical or non-chemical)</i>
СКЗ ССА  (n=49)	Диагностированные два психических расстройства, одним из которых является КЗ, возраст — от 14 лет до 19 лет (юноши и девушки) <i>Two mental disorders are diagnosed, one of which is CA, 14 to 19 yrs. old boys and girls</i>	Отсутствие второго психического расстройства, страдание исключительно КЗ <i>Absence of another mental disorder, except CA</i>
КГ СГ  (n=50)	Условно здоровые юноши и девушки в репрезентативном возрасте, в прошлом не обращавшиеся за медицинской помощью по поводу заболеваний психической сферы, считающие себя психически и физически здоровыми <i>Conditionally healthy boys and girls of representative age, who in the past did not seek medical help for mental illness and consider themselves mentally and physically healthy</i>	Наличие любого психического расстройства <i>Presence of any mental disorder</i>

Таблица / Table 3

Характеристики групп сравнения  
*Characteristics of comparison groups*

Характеристика <i>Characteristic</i>	КЗ-ЕР ICA (n=44)	СКЗ ССА (n=49)	КГ CG (n=50)
Возраст <i>Age</i>	16 (14; 18)*	17 (16; 18)*	16 (15; 17)*
Проживающие в полной семье <i>Living in a full family</i>	28 (63,6 %)	29 (59,2 %)	36 (72,0 %)
Проживающие в неполной семье <i>Living in a single-parent family</i>	16 (36,4 %)	20 (40,8 %)	14 (28,0 %)
Учащиеся средних классов школы <i>Middle school students</i>	23 (52,3 %)	22 (44,9 %)	20 (40,0 %)
Учащиеся старших классов школы <i>High School Students</i>	21 (47,7 %)	27 (55,1 %)	30 (60,0 %)
Мужчины <i>Boys</i>	43 (97,7 %)	47 (95,9 %)	45 (90,0 %)
Женщины <i>Girls</i>	1 (2,3 %)	2 (4,1 %)	5 (5,0 %)

Примечание: \* Медиана (Кв 25 %, Кв 75 %)  
Note: \* Median (Kv 25 %, Kv 75 %)

«пиктограмм», опросник СМИЛ (ММРП), опросник Бас-са-Дарки, тест УСК.

3. Параклинический. МРТ головного мозга выполнялась на аппарате «Philips Gyroscan Intera» (3 Тл); регистрация биоэлектрической активности головного мозга проводилась на электроэнцефалографе «ЭЭГ-8S»; уровень суточной экскреции адреналина, норадреналина, дофамина и диоксифенилаланина (ДОФА) исследовался по флуориметрической методике [16]; уровень серотонина в крови определялся флуориметрическим методом [17]; молекулярно-генетические исследования были выполнены на оборудовании центра коллективного пользования Южного федерального университета «Высокие технологии».

4. Статистическая обработка данных производилась с применением непараметрических методов: U-критерия (Манна-Уитни),  $\chi^2$  (критерий согласия Пирсона). Использовались общепринятые уровни значимости: различия между выборками считали достоверными при  $p < 0,05$ . Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 12.0.

### Результаты

**Клинико-феноменологический анализ** расстройства позволил выделить составляющие феномена — эпизод КД и внеэпизодный период. Под эпизодом КД понималась ограниченная во времени деятельность на компьютере, имевшая единый стереотип развития. Анализу подверглись 279 эпизодов. Выявленные симптомы имели патогенетическую взаимосвязь.

Ведущим являлось патологическое влечение к КД на обсессивном и компульсивном уровнях.

Обязательные симптомы: эмоционально-аффективные нарушения, полная фиксация на КД, общая психиче-

ская мобилизация с активацией когнитивных функций, преобладание симпатикотонии, психофизический комфорт, исчезновение «защитных знаков», потеря количественного контроля.

Дополнительные симптомы: изменение (фокусировка) сознания.

Структурно-динамический анализ эпизода КД выявил начальный этап (возникновения), этап развития, апогея, редукции и выхода.

Внеэпизодный период ограничивался временным промежутком (от прекращения эпизода КД до начала следующего) с воздержанием от реализации патологической потребности.

Ведущим симптомом во внеэпизодном периоде являлось патологическое влечение к КД на обсессивном уровне. Обязательные симптомы: фиксация на КД, психофизический дискомфорт, расстройства эмоциональной сферы, снижение работоспособности, соматовегетативные проявления. Симптомы эпизода и внеэпизодного периода находились в патогенетической взаимосвязи, что позволило расценить их интеграцию как синдром зависимости от КД (рис. 1).

1. Изменение формы психомодулирующего эффекта от КД (96,8 %) проявлялось в виде снижения интереса, «драйва», сеансы КД не доставляли прежнего удовольствия. Угасал первичный психомодулирующий эффект, для достижения психофизического комфорта требовалась трансформация КД с повышением уровня сложности компьютерной игры, апгрейд компьютера, использование 3D эффектов.

2. Изменение формы осуществления КД (95,7 %): систематизация, увеличение частоты эпизодов; появление серии или «запоя» КД; исчезновение внешних поводов для начала КД.



Рисунок 1. Соотношение проявлений эпизода и внеэпизодного периода у пациентов, страдающих КЗ.

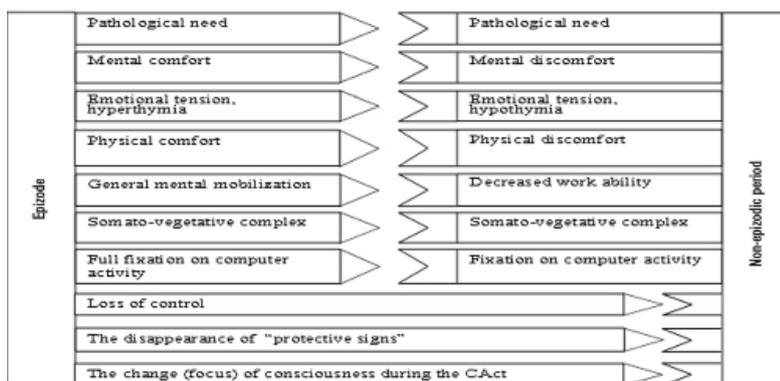


Figure 1. The ratio of the features of the episode and the non-episode period in patients with CA.

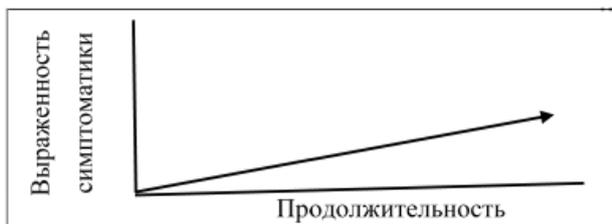


Рисунок 2. Перманентный тип течения.

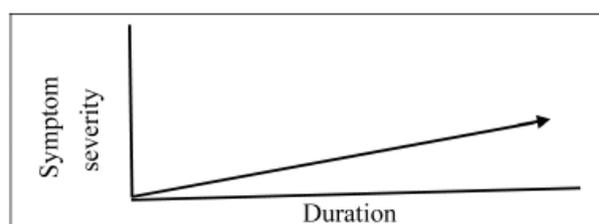


Figure 2. Permanent course type.

3. Изменение толерантности (97,8 %) проявлялось в ее неуклонном росте (увеличение продолжительности эпизодов КД).

4. Исчезновение защитных знаков (98,9 %): даже при многочасовой КД, в том числе «запоев», самочувствие у пациентов сохранялось хорошим.

Развитие расстройства начиналось с инициального этапа. Происходило учащение эпизодов КД без утраты количественного и ситуационного контроля. Возникали произвольные, но достаточно интенсивные воспоминания о прошлом времяпрепровождении за компьютером. Продолжительность инициального этапа составила 0,75 лет (0,5; 1). Основной характеристикой перехода к этапу развернутой клинической картины являлось формирование синдромов зависимости от КД и измененной реактивности. В структуре развернутой клинической картины КЗ выделены три типа течения:

Перманентный тип течения представлял собой постепенное развитие с постоянным усложнением и прогрессированием (рис. 2).

Периоды стабилизации были непродолжительными, характеризовались некоторой редукцией симптоматики, но не исчезновением (21 пациент, 22,6 %).

2. Рецидивирующий тип течения (32 пациента 34,4 %) проявлялся чередованием ярко выраженных периодов охваченности КД и периодов ремиссии (рис. 3).

3. Переменяющийся тип (40 пациентов, 43,0 %) сочетал в себе проявления как перманентного, так и рецидивирующего, характеризовался чередованием периодов послабления и периодов «запоя» КД с ярко выраженной потерей количественного контроля (рис. 4).

Выявлены особенности клинических проявлений КЗ в группах КЗ-ЕР и СКЗ (табл. 4).

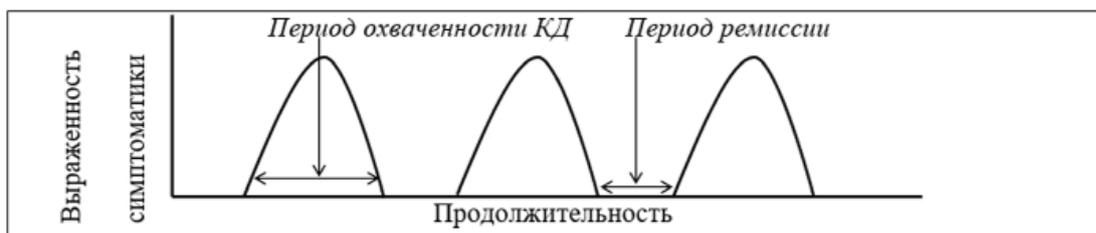


Рисунок 3. Рецидивирующий тип течения.

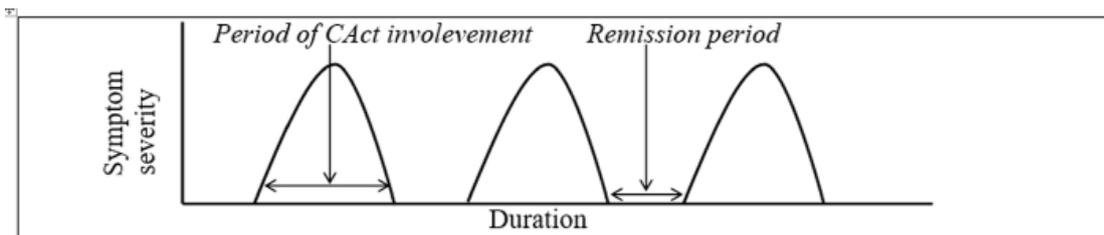


Figure 3. Recurrent course type.

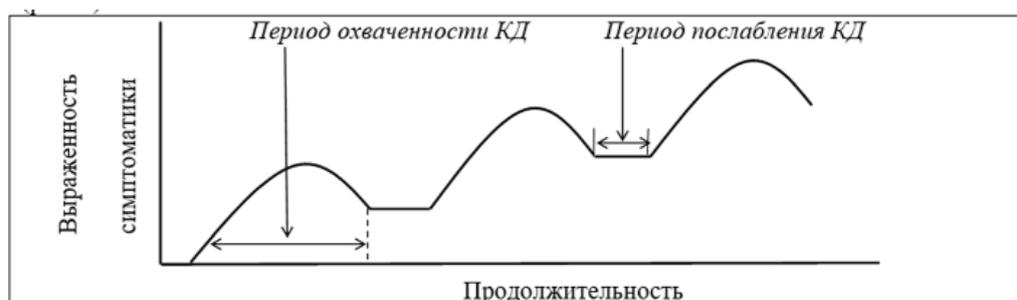


Рисунок 4. Перемежающийся тип течения.

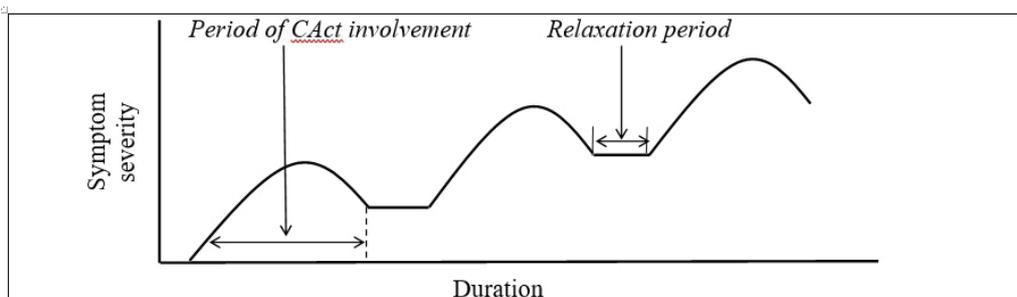


Figure 4. Intermittent course type.

В группе КЗ-ЕР преобладали акцентуации по неустойчивому (14 человек, 31,8 %) и психастеническому (12 человек, 27,8 %) типам ( $X^2=5,3$ ;  $p=0,02$  и  $X^2=7,7$ ;  $p=0,006$ ), а в группе СКЗ — акцентуации по шизоидному (31 человек, 63,3 %) типу ( $X^2=23,8$ ;  $p=0,0$ ). Весомую роль в формировании выявленных личностных особенностей играл стиль воспитания, который в 87 (93,5 %) случаях в группе КЗ был патологическим ( $X^2=41,4$ ;  $p=0,0$ ). Для пациентов с КЗ были характерны малоадаптивные психологические защитные механизмы, низкий уровень субъективного контроля при высоком уровне враждебности и агрессивности (87 человек, 93,5 %).

Установлена высокая частота наследственной отягощенности химической зависимостью (54 пациента, 58,1 %) в группе КЗ ( $X^2=31,0$ ;  $p=0,0$ ), психические расстройства у родственников первой линии отмечались более чем в половине случаев ( $X^2=31,0$ ;  $p=0,0$ ). Отягощенность нехимической зависимостью среди родственников пациентов (6 случаев, 6,5 %) встречалась только в группе КЗ-ЕР ( $X^2=7,1$ ;  $p=0,0007$ ). Данные по беременности, родам, раннему развитию представлены в табл. 5.

На снимках МРТ головного мозга пациентов с КЗ выявлены патологические изменения, представленные расширением субарахноидальных пространств (27,3 %) и

Таблица / Table 4

Сопоставление клинических проявлений КЗ-ЕР и СКЗ  
*Comparison of the clinical features of ICA and CCA*

КЗ-ЕР ICA	СКЗ CCA
Гедонический мотив <i>Hedonic motive</i> 81,1 %	Детензивный, анксиолитический мотив <i>Detensive, anxiolytic motive</i> 79,6 %
Преобладало компульсивное влечение <i>Compulsive desire prevailed</i>	Преобладало обсессивное влечение <i>Obsessive desire prevailed</i>
КД как один из способов получения дополнительного удовольствия <i>CAct as one of the ways to get extra pleasure</i> 77,3 %	КД как единственный способ получения положительных эмоций <i>CAct as the only way to get positive emotions</i> 83,7 %
Вынужденное завершение эпизода <i>Forced termination of episode</i> 88,6 %	Аутохтонный выход из эпизода <i>Autochthonous exit from episode</i> 69,3 %
В отсутствие КД — более выраженный, но менее продолжительный психофизический дискомфорт <i>In the absence of CAct — more severe, but shorter psychophysical discomfort</i>	В отсутствие КД — менее выраженный, но более продолжительный психофизический дискомфорт <i>In the absence of CAct — less severe, but more prolonged psychophysical discomfort</i>
Отсутствие возможности «пресытиться» КД <i>Lack of saturation by CAct</i>	Потребность в психоэмоциональном комфорте <i>The need for psycho-emotional comfort</i>
Исчезновение поводов для начала КД <i>The disappearance of reasons for the CAct beginning</i>	Сохранение повода для начала КД <i>Preservation of the reason for CAct beginning</i>
Преобладал перманентный тип течения <i>Permanent type of course dominated</i> ( $X^2=16,1$ ; $p=0,0001$ )	Преобладал рецидивирующий тип течения <i>Prevailed recurrent type of course</i> ( $X^2=9,7$ ; $p=0,002$ )
Причина рецидива КД — завершение ограничивающих КД факторов <i>The reason for the CAct recurrence — disappearance of limiting factors</i>	Причина рецидива КД — обострение коморбидного расстройства <i>The cause of CAct recurrence is exacerbation of comorbid disorder</i>
Меньшая степень прогрессивности КЗ <i>Smaller degree of CA progression</i> К1 (скорость развития зависимости/ dependence development rate) = 27,2 (19,0; 34,0)*	Большая степень прогрессивности КЗ <i>A high degree of CA progression</i> К1 (скорость развития зависимости/ dependence development rate) = 64,3 (55,0; 76,2)*
Переход к этапу развернутой клинической картины носил постепенный характер <i>Gradual transition to the expanded clinical picture stage</i> (84,1 %) К2 = 0,6 (0,5; 1,5)*	Переход к этапу развернутой клинической картины был острым <i>Acute transition to the expanded clinical picture stage</i> (89,8 %) К2 = 2,0 (1,2; 2,0)*

Примечание: \* Медиана (Кв 25 %, Кв 75 %).

Note: \* Median (Kv 25 %, Kv 75 %).

Таблица / Table 5

Патология беременности, родов, раннего развития  
*Pathology of pregnancy, delivery and early development*

Изучаемые данные <i>Pathology</i>	КЗ / CA (n=93)	КГ / CG (n=50)
Патология беременности* <i>Pathology of pregnancy</i> *	29 (31,2 %)	6 (12,0 %)
Осложненные роды* <i>Complicated delivery</i> *	32 (34,4 %)	5 (10,0 %)
Внутриутробная гипоксия* <i>Intrauterine hypoxia</i> *	15 (16,1 %)	2 (4,0 %)
Дисгармоничное развитие* <i>Disharmonious development</i> *	55 (59,1 %)	5 (10,0 %)
Незрелость вегетативной нервной системы* <i>The immaturity of the autonomic nervous system</i> *	18 (19,4 %)	2 (4,0 %)

Примечание: \*  $p<0,0$ .Note: \*  $p<0,05$ .

боковых желудочков (17,0 %), наличием кист (17,0 %) головного мозга (соответственно  $X^2=10,4$ ;  $p=0,001$ ;  $X^2=9,0$ ;  $p=0,003$ ;  $X^2=6,5$ ;  $p=0,01$ ).

Генетическое исследование позволило выявить особенности полиморфизма Val158Met гена COMT. У пациентов с КЗ (в особенности СКЗ) отмечалось преобладание гомозигот по аллели Val на участке ДНК в составе гена COMT (рис. 5). Выявленная особенность полиморфизма детерминировала высокую ферментативную активность COMT, что объективно соответствовало низкому уровню катехоламинов. Этот факт может свидетельствовать о сниженном предиспозиционном уровне катехоламинов у пациентов, с изначальной потребностью в наличии стимулятора, «допинга», которым, при наличии провоцирующих факторов, становилась КД.

Гендерные отличия в группе КЗ оказались существенными: 3 женщины (3,2 %) на 90 мужчин (96,8 %). Соотношение мужчин к женщинам оказалось 30:1, что подтверждает гендерную предпочтительность нехимической зависимости [1,3].

### В) Отдельные патогенетические механизмы развития расстройства

Исследование обмена нейромедиаторов позволило выявить уменьшение уровня суточной экскреции ДОФА и норадреналина у пациентов с КЗ ( $X^2=333,0$ ;  $p=0,006$ ). Полученные данные нашли согласование с результатами генетического исследования, выявившего превалирование гомозигот по аллели Val на участке ДНК в составе гена COMT. Выявленные особенности могут говорить о наличии дисбаланса в системе регуляции обменных процессов моноаминов, влекущего за собой нарушение в интегративной системе внутреннего подкрепления, что согласуется с современными взглядами на биологическую основу многих расстройств, и зависимости в частности [14,18-20]. Анализ результатов ЭЭГ позволил выявить нарушения биоритмики диффузного характера

у пациентов с КЗ (60 человек; 70,6 %), преимущественно (40 человек; 51,7 %) умеренной степени ( $X^2=46,7$ ;  $p=0,0$  и  $X^2=36,5$ ;  $p=0,0$ ). Пароксизмальная активность генерализованного характера отмечалась более чем в трети случаев ( $X^2=25,3$ ;  $p=0,0$ ). Выявлены типы ЭЭГ, не встречающиеся в КГ, — дезорганизованный тип с преобладанием как  $\alpha$ -активности, так  $\theta$ - и  $\delta$ -активности, низкоамплитудный тип ( $X^2=36,5$ ;  $p=0,0$ ).

Выявленное увеличение суточной экскреции дофамина в группе СКЗ ( $X^2=114,0$ ;  $p=0,001$ ), вероятно, обусловлено влиянием сочетанного психического расстройства. Высокий уровень свободного серотонина отмечен в группе КЗ-ЕР ( $X^2=30,0$ ;  $p=0,00005$ ), как и частота встречаемости пароксизмальной активности на ЭЭГ ( $X^2=8,4$ ;  $p=0,004$ ).

### Обсуждение

Анализ данных о клинико-динамических особенностях и факторах риска развития КЗ позволил интегрировать эти данные в виде клинико-динамической модели КЗ. Пациенты имели предрасположенность, формировавшую возможный риск развития расстройства. У пациентов с СКЗ к факторам риска развития КЗ нами было также отнесено влияние коморбидного расстройства, а среди пациентов с КЗ-ЕР — влияние внешних причин. Все перечисленные факторы формировали уязвимость, но не носили фатального характера. При их наличии КЗ развивалась легче, поскольку происходило истончение барьера психической адаптации. Характерные для пациентов неадаптивные копинг-стратегии являлись своеобразным катализатором развития КЗ. Полученную клинико-динамическую модель с достаточной уверенностью можно соотносить с моделью патологических интеграций нервной системы, предложенной академиком Крыжановским Г.Н. (2009) [21]. Возникновение, прогрессивное развитие расстройства, клинически выражающееся в усложне-

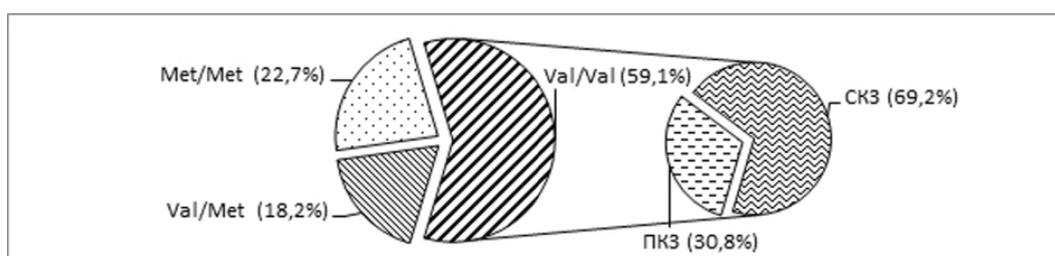


Рисунок 5. Полиморфизм Val158Met гена COMT в группе КЗ.

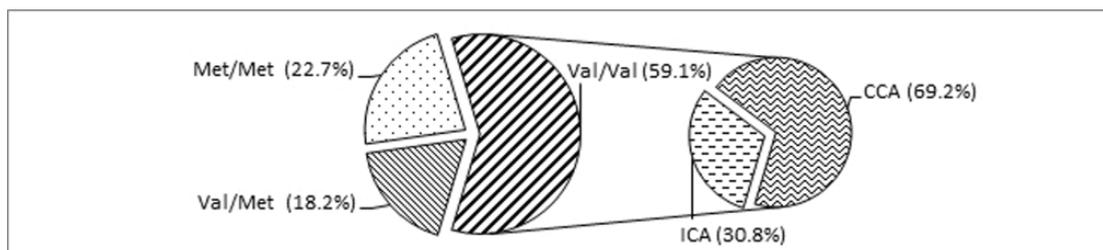


Figure 5. Val158Met polymorphism of the COMT gene in the CA group.

нии симптоматики, вытеснении других потребностей, сужении круга интересов, обусловлены возникновением генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) на преморбидно «уязвимой» почве в условиях

патологического стиля воспитания, с формированием патологической системы (ПС). Переход расстройства на клинический этап отражает завершение формирования и консолидацию ПС (рис. 6).



Рисунок 6. Клинико-динамическая модель развития КЗ.

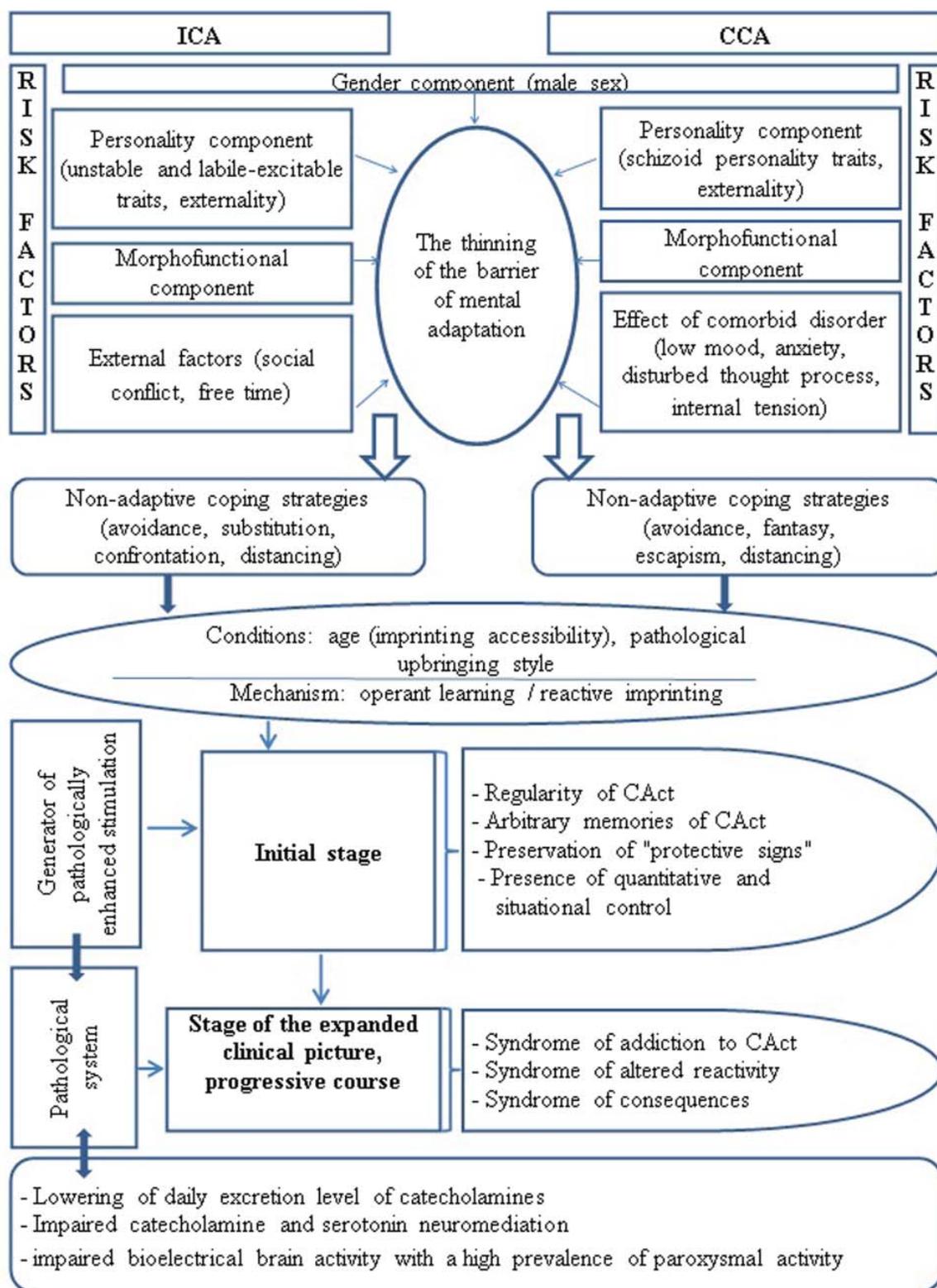


Figure 6. Clinical-dynamic model of CA development.

На основании созданной клинко-патогенетической модели усовершенствована терапия компьютерной зависимости. Основным подходом стал комплексный, включающий в себя медикаментозное и психотерапевтическое направления. Психофармакотерапия (ПФТ) осуществля-

лась в соответствии с принципами современной психиатрии, лечение назначалось в зависимости от клинических проявлений, наличия или отсутствия сочетанного расстройства и включала применение нормотимиков, антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН), нейролептиков,

транквилизаторов, комплексной патогенетической терапии в виде сочетания малых доз галоперидола, карбоната лития и бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, ноотропов, метаболической и сосудистой терапии. Психотерапия (ПТ) включала в себя индивидуальную (когнитивно-поведенческую), групповую и семейную терапию. На основании клинико-динамической модели КЗ нами делался акцент на ПФТ у пациентов с СКЗ (учитывалось наличие сочетанного расстройства) и на ПТ у пациентов с КЗ-ЕР (учитывалось превалирование неустойчивых и лабильно-возбудимых черт в сочетании с неадаптивными копинг-стратегиями).

Минимальная продолжительность лечения (этап С) составила 3 месяца. Из 72 (77,4 %) пациентов с КЗ полностью завершили лечение 64 (88,9 %) человека. Досрочно прекратили терапию 8 (11,1 %) человек. Комплексную помощь получили 57 (79,2 %) пациентов. Остальные 15 (20,8 %) человек получили изолированно ПФТ либо ПТ (по их добровольному согласию).

Под хорошим результатом понималось значительное уменьшение или полное исчезновение патологического влечения к КД, нормализация внутрисемейных взаимоотношений, улучшение школьной успеваемости. Удовлетворительный результат характеризовался уменьшением патологического влечения к КД, снижением частоты и продолжительности эпизодов КД, уменьшением напряженности во внутрисемейном микроклимате. Неудовлетворительный результат подразумевал отсутствие редукции влечения к КД. Хороший и удовлетворительный результаты в основном были получены при оказании комплексной помощи (55 пациентов, 76,4 %;  $p=0,0$ ).

Катамнестическое наблюдение производилось в сроках от 3 месяцев до 2 лет. Стойкой ремиссии удалось добиться в 38 (59,4 %) случаях.

### Выводы

1. Клиническая картина КЗ представлена эпизодами КД и внеэпизодными периодами. Проявления эпизода и внеэпизодного периода составляют единый синдром зависимости от КД. Утяжеление и усложнение симптоматики происходит за счет присоединения синдрома измененной реактивности. Клинико-динамическая модель развития КЗ характеризуется этапностью с наличием инициального этапа и этапа развернутой клинической картины. Расстройство имеет прогрессирующее течение.

2. Синдромальная характеристика КЗ-ЕР и СКЗ близка; сущностное сходство состоит в появлении доминирующей потребности в КД. Клинические различия между

КЗ-ЕР и СКЗ могут иметь статус дифференциально-диагностических признаков: в группе КЗ-ЕР преобладает гедонический мотив к началу КД, доминировало компульсивное влечение, завершение эпизода происходило вынужденно; в группе СКЗ мотивом к КД являлось получение детензивного и анксиолитического эффекта, преобладало obsessивное влечение, был характерен аутохтонный выход. Перманентный тип течения более характерен для пациентов из группы КЗ-ЕР ( $p=0,0001$ ), рецидивирующий — для пациентов с СКЗ ( $p=0,002$ ); СКЗ является более прогрессивным вариантом расстройства.

3. Изучены факторы риска развития КЗ. Расстройство имеет предрасположенность. Личностный компонент предрасположенности включает преобладание акцентуаций неустойчивого (ПЗ)-ЕР и шизоидного (СКЗ) типов, снижение продуктивности всех компонентов когнитивных процессов и низкие показатели интернальности в обеих группах. Морфофункциональный компонент включает особенности полиморфизма Val158Met гена COMT в виде преобладания (59,1 %) гомозигот по аллели Val и высокую частоту структурных аномалий ЦНС (55 пациентов; 62,5 %). Половой компонент состоит в преобладании лиц мужского пола. Установлены некоторые звенья патогенеза КЗ: нарушения катехоламиновой и серотониновой нейромедиации, нарушения биоэлектрической активности головного мозга с высокой распространенностью (47,0 %) пароксизмальной активности.

4. Клинико-динамическая модель развития КЗ соотносится с концепцией патологических интеграций нервной системы, предложенной академиком Крыжановским Г.Н. На основе выявленных патогенетических механизмов рекомендованы следующие подходы к терапии КЗ: психотерапия, психофармакотерапия и их сочетание (комплексный подход). Основным подходом явился комплексный. Учитывая наличие в патогенезе СКЗ сочетанного расстройства, у пациентов данной группы делался акцент на ПФТ. В группе КЗ-ЕР акцент в терапии смещается в сторону ПТ, учитывая превалирование у пациентов неустойчивых и лабильно-возбудимых черт характера в сочетании с неадаптивными копинг-стратегиями поведения.

*Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания по теме «Клинико-патогенетическое исследование компьютерной зависимости»*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А.Ю. Современные представления об интернет-аддикциях и подходах к их коррекции // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* — 2015. — N 4(33). — С. 4. Доступно по: <http://mprj.ru>. Ссылка активна на 15.09.2016.
- Пережогин Л.О. Интернет-аддикция и коморбидные ей состояния у детей и подростков // *Наркология.* — 2016. — №8. — С. 68-70.
- Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч. Клинико-динамические особенности компьютерной зависимости, сочетающейся

### REFERENCES

- Егоров А.Ю. Современные представления об интернет-аддикциях и подходах к их коррекции // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* — 2015. — N 4(33). — С. 4. Доступно по: <http://mprj.ru>. Ссылка активна на 15.09.2016.
- Пережогин Л.О. Интернет-аддикция и коморбидные ей состояния у детей и подростков // *Наркология.* — 2016. — №8. — С. 68-70.
- Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч. Клинико-динамические особенности компьютерной зависимости, сочетающейся

- с другим психическим расстройством // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2017. — № 19 (5). — С. 61–66.
4. Young K.S. Psychology of computer use: XL. Addictive use of the Internet: a case that breaks the stereotype // *Psychological reports*. — 1996. — V 79(3). — P. 899-902. doi: 10.2466/pr0.1996.79.3.899.
  5. Ван Ш. Опыт потока у китайских игроков в компьютерные игры и его связь с особенностями китайской культуры // *Психологические исследования: электронный научный журнал*. — 2012. — №1. — С. 6-8. doi: 0421200116/0006.
  6. Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч. CIAS: проблема доверия // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. — 2016. — Т. XLVIII. — №3. — С. 98-105.
  7. Кардашян Р.А. Факторы риска, способствующие формированию компьютерной игровой зависимости у школьников общеобразовательных учреждений // *Вопросы наркологии*. — 2017. — №6. — С. 128-129.
  8. Солдаткин В.А., Бухановский А.О., Калмыков Е.А. Нейровизуализационная характеристика головного мозга больных, страдающих игровой зависимостью // *Российский психиатрический журнал*. — 2011. — №1. — С. 15-22.
  9. Симак О.Я., Солдаткин В.А. Семья больного шизофренией как перспективный фокус внимания // *Неделя науки – 2016. Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием*. — 2016. — С. 506-509.
  10. Young KS. The evolution of Internet addiction // *Addictive Behaviors*. — 2017 — V100(64). — P. 229-230. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.05.016.
  11. Lugoboni F., Levin F.R., Pieri M.C., Manfredini M., Zamboni L., et al. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs // *Psychiatry research*. — 2017. — V.250. — P.210-216. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.052.
  12. Kuss D.J., Griffiths M.D., Pontes H.M. Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field // *Journal of Behavioral Addictions*. — 2017. — V.6(2). — P.103-109. doi: 10.1556/2006.5.2016.062
  13. Santos V.A., Freire R., Zugliani M., Cirillo P., Santos H.H., et al. Treatment of Internet addiction with anxiety disorders: Treatment protocol and preliminary before-after results involving pharmacotherapy and modified cognitive behavioral therapy // *JMIR research protocols*. — 2016. — 5(1). - P. 46. doi: 10.2196/resprot.5278.
  14. Пятницкая И.Н. *Наркомания*. - М.: Медицина, 1994.
  15. Brown R. I. F. Some contributions of the study of gambling to the study of other addictions // *Gambling behavior and problem gambling*. — 1993. - V.1. — P.241-272.
  16. Матлина Э.Ш., Киселева З.М., Софиева И.Э. *Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов*. - М.: Медицина, 1965.
  17. Коган Б. М., Нечаев Н. В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1979. — №5. — С. 301-303.
  18. Портнов А.А. *Общая психопатология*. - М.: Медицина, 2004.
  19. Шабанов П.Д. *Наркология: руководство для врачей*. Изд. 2-е, перераб. и доп. - М.: Гэотар-медиа, 2012.
  20. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности // *Молекулярная медицина*. — 2015. — №5. — С. 26-29.
- с другим психическим расстройством // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2017. — № 19 (5). — С. 61–66.
4. Young K.S. Psychology of computer use: XL. Addictive use of the Internet: a case that breaks the stereotype // *Psychological reports*. — 1996. — V 79(3). — P. 899-902. doi: 10.2466/pr0.1996.79.3.899.
  5. Ван Ш. Опыт потока у китайских игроков в компьютерные игры и его связь с особенностями китайской культуры // *Психологические исследования: электронный научный журнал*. — 2012. — №1. — С. 6-8. doi: 0421200116/0006.
  6. Солдаткин В.А., Мавани Д.Ч. CIAS: проблема доверия // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. — 2016. — Т. XLVIII. — №3. — С. 98-105.
  7. Кардашян Р.А. Факторы риска, способствующие формированию компьютерной игровой зависимости у школьников общеобразовательных учреждений // *Вопросы наркологии*. — 2017. — №6. — С. 128-129.
  8. Солдаткин В.А., Бухановский А.О., Калмыков Е.А. Нейровизуализационная характеристика головного мозга больных, страдающих игровой зависимостью // *Российский психиатрический журнал*. — 2011. — №1. — С. 15-22.
  9. Симак О.Я., Солдаткин В.А. Семья больного шизофренией как перспективный фокус внимания // *Неделя науки – 2016. Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием*. — 2016. — С. 506-509.
  10. Young KS. The evolution of Internet addiction // *Addictive Behaviors*. — 2017 — V100(64). — P. 229-230. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.05.016.
  11. Lugoboni F., Levin F.R., Pieri M.C., Manfredini M., Zamboni L., et al. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs // *Psychiatry research*. — 2017. — V.250. — P.210-216. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.052.
  12. Kuss D.J., Griffiths M.D., Pontes H.M. Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field // *Journal of Behavioral Addictions*. — 2017. — V.6(2). — P.103-109. doi: 10.1556/2006.5.2016.062
  13. Santos V.A., Freire R., Zugliani M., Cirillo P., Santos H.H., et al. Treatment of Internet addiction with anxiety disorders: Treatment protocol and preliminary before-after results involving pharmacotherapy and modified cognitive behavioral therapy // *JMIR research protocols*. — 2016. — 5(1). - P. 46. doi: 10.2196/resprot.5278.
  14. Пятницкая И.Н. *Наркомания*. - М.: Медицина, 1994.
  15. Brown R. I. F. Some contributions of the study of gambling to the study of other addictions // *Gambling behavior and problem gambling*. — 1993. - V.1. — P.241-272.
  16. Матлина Э.Ш., Киселева З.М., Софиева И.Э. *Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов*. - М.: Медицина, 1965.
  17. Коган Б. М., Нечаев Н. В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1979. — №5. — С. 301-303.
  18. Портнов А.А. *Общая психопатология*. - М.: Медицина, 2004.
  19. Шабанов П.Д. *Наркология: руководство для врачей*. Изд. 2-е, перераб. и доп. - М.: Гэотар-медиа, 2012.
  20. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности // *Молекулярная медицина*. — 2015. — №5. — С. 26-29.

21. Крыжановский Г.Н. *Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейрорепатологических синдромов.* – М.: Медицина, 1980.

#### Информация об авторах

**Солдаткин Виктор Александрович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [sva-rostov@mail.ru](mailto:sva-rostov@mail.ru). ORCID ID: 0000-0002-0222-3414.

**Мавани Дхавал Чандракант**, к.м.н., врач-психиатр ООО Медицинского Центра «Нова Вита», Ростов-на-Дону, Россия. [mavani\\_dhaval@yahoo.com](mailto:mavani_dhaval@yahoo.com). ORCID ID: 0000-0003-2955-6830.

**Карпова Елена Валериевна**, врач-психиатр, главный врач ООО Медицинского Центра «Нова Вита», Ростов-на-Дону, Россия. [aisha807@inbox.ru](mailto:aisha807@inbox.ru). ORCID ID: 0000-0002-6080-0929.

**Перехов Алексей Яковлевич**, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [perekhov\\_a@mail.ru](mailto:perekhov_a@mail.ru). ORCID ID: 0000-0002-6629-7404.

**Мрыхин Владимир Валерьевич**, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [2793665@mail.ru](mailto:2793665@mail.ru). ORCID ID: 0000-0002-0437-3002.

**Ковалев Александр Иванович**, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФПК, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [aik\\_psych@list.ru](mailto:aik_psych@list.ru). ORCID ID: 0000-0002-6412-020X.

**Крючкова Марина Николаевна**, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФПК, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [marina.gemchugina@yandex.ru](mailto:marina.gemchugina@yandex.ru). ORCID ID: 0000-0002-1675-9906.

**Бухановская Ольга Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФПК Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [olgabux@yandex.ru](mailto:olgabux@yandex.ru). ORCID ID: 0000-0002-0962-4755.

**Хмарук Игорь Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФПК, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. [ihmaruk@mail.ru](mailto:ihmaruk@mail.ru). ORCID ID: 0000-0003-1663-7623.

Получено / Received: 25.02.2019

Принято к печати / Accepted: 12.03.2019

21. Крыжановский Г.Н. *Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейрорепатологических синдромов.* – М.: Медицина, 1980.

#### Information about the authors

**Victor A. Soldatkin**, M.D., Ph.D., D.Med.Sci., Chief, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [sva-rostov@mail.ru](mailto:sva-rostov@mail.ru). ORCID ID: 0000-0002-0222-3414.

**Mavani Dkhaval Chandrakant**, M.D., Ph.D., psychiatrist at LLC Medical Center “Nova Vita”, Rostov-on-Don, Russia. [mavani\\_dhaval@yahoo.com](mailto:mavani_dhaval@yahoo.com). ORCID ID: 0000-0003-2955-6830.

**Elena V. Karpova**, M.D., psychiatrist, chief doctor at LLC Medical Center “Nova Vita”, Rostov-on-Don, Russia. [aisha807@inbox.ru](mailto:aisha807@inbox.ru). ORCID ID: 0000-0002-6080-0929.

**Aleksey Ya. Perekhov**, M.D., Ph.D., assistant professor, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [perekhov\\_a@mail.ru](mailto:perekhov_a@mail.ru). ORCID ID: 0000-0002-6629-7404.

**Vladimir V. Mrikin**, M.D., Ph.D., assistant professor, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [2793665@mail.ru](mailto:2793665@mail.ru). ORCID ID: 0000-0002-0437-3002.

**Alexander I. Kovalev**, M.D., assistant, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [aik\\_psych@list.ru](mailto:aik_psych@list.ru). ORCID ID: 0000-0002-6412-020X.

**Marina N. Kryuchkova**, M.D., assistant, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [marina.gemchugina@yandex.ru](mailto:marina.gemchugina@yandex.ru). ORCID ID: 0000-0002-1675-9906.

**Olga A. Bukhanovskaya**, M.D., Ph.D., assistant, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [olgabux@yandex.ru](mailto:olgabux@yandex.ru). ORCID ID: 0000-0002-0962-4755.

**Igor N. Khmaruk**, M.D., Ph.D., assistant professor, Dept. of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. [ihmaruk@mail.ru](mailto:ihmaruk@mail.ru). ORCID ID: 0000-0003-1663-7623.

© Шлык И.Ф., 2019

УДК: 616.12-005.4:616-005.1

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54

## Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца

И.Ф. Шлык

*Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия*

**Цель:** оценить информативность метода тромбодинамики и локальных показателей диагностики системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 59 человек, 34 из них составили основную группу пациентов с ИБС и 25 — группу контроля с отсутствующей в анамнезе ИБС. Участникам исследования однократно оценивали состояние гемостаза с помощью «локальных» методов и глобального (Тромбодинамики), согласно инструкциям производителей. После оценки показателей проводили ранжирование основной группы пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии. **Результаты:** при сравнении показателей гемостазиограммы между основной и группой контроля значимых отличий не выявлено. При оценке показателей тромбодинамики наблюдается статистически значимое повышение тромбогенного потенциала крови в основной группе. **Выводы:** у пациентов ИБС с целью своевременного выявления расстройств системы гемостаза необходим комплексный подход, заключающийся в проведении не только локальных, но и глобальных тестов исследования.

**Ключевые слова:** тромбодинамика, гемостаз, ишемическая болезнь сердца.

**Для цитирования:** Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):48-54. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54

**Контактное лицо:** Шлык Ирина Федоровна, sushkinaif@mail.ru.

## Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease

I.F. Shlyk

*Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia*

**Objective:** to evaluate the information content of the method of thrombodynamics and local indicators of hemostasis system diagnostics in patients with ischemic heart disease. **Materials and methods:** 59 people took part in the study, 34 of them made up the main group of patients with coronary artery disease and 25 control group with no coronary artery disease in history. The study participants were once assessed the state of hemostasis using “local” methods and global - Thrombodynamics, according to manufacturers instructions. After evaluating the indicators, the main group of patients was ranked according to the presence of comorbidities. **Results:** when comparing the hemostasiogram indicators between the main group and the control group, no significant differences were found. Evaluating the indicators of thrombodynamics - there is a statistically significant increase in the blood thrombogenic potential in the main group. **Conclusions:** in patients with coronary artery disease, in order to timely detect hemostasis disorders, an integrated approach is needed, consisting not only in conducting local tests of the study, but also global ones.

**Key words:** thrombodynamics, hemostasis, coronary heart disease.

**For citation:** Shlyk I.F. Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):48-54. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54

**Corresponding author:** Irina F. Shlyk, sushkinaif@mail.ru.

### Введение

Известно, что наличие атеросклероза, как ведущего патогенетического процесса в возникновении ишемической болезни сердца, влечет за собой изменение в системе гемостаза [1]. Примером этого является возникновение острого коронарного синдрома, одной из причин которого является атеротромбоз. Гемостаз — это сложная каскадная система, состоящая из сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, а также системы антикоагулянтов и фибринолиза [2]. В литературе имеются данные о наличии у пациентов с ИБС синдрома гиперкоагуляции и подавление фибринолитической активности крови, вследствие ее истощения [1].

Спорным в настоящее время остается вопрос о наиболее информативных методах исследования гемостаза у пациентов с ИБС. В настоящее время в лабораторной практике для оценки гемостаза доступны «локальные» тесты, дающие информацию о состоянии отдельных звеньев гемостаза, и «глобальные», позволяющие оценить систему гемостаза в целом [3,4].

Несмотря на многочисленный перечень локальных тестов исследования гемостаза, наиболее часто применяется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), отражающее внутренний путь свертывания крови. Его значение изменяется при воспалительных процессах и наличии волчаночного антикоагулянта. Показателями, отражающими внешний путь свертывания являются протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО), которые служат маркерами эффективности антикоагулянтной терапии. Следующим часто используемым показателем является тромбиновое время (ТВ), отражающее полимеризацию фибриногена в фибрин в присутствии фибринолитиков и естественных антикоагулянтов. Данный маркер оценивает концентрацию и качество фибриногена. В свою очередь в качестве антикоагулянта исследуют антитромбин III, который синтезируется в печени и значительно снижается при ее дисфункции. Это далеко не весь перечень рутинных показателей [5].

В клинической практике нашли широкое применение маркеры активации гемостаза, такие как D-димер и РФМК. D-димер характеризует процесс расщепления фибрина плазмином и может так же повышаться не только при тромбозах, но и при многих воспалительных заболеваниях [6]. РФМК — это растворимые фибрин-мономерные комплексы, являющиеся продуктом деградации фибрина и косвенно свидетельствующие об активности тромбина. Исследование данных показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца обсуждается многими авторами и носит противоречивый характер [3,7]. Возникает необходимость в выборе наиболее информативного метода диагностики расстройств гемостаза у пациентов с ИБС среди глобальных тестов. К глобальным методам исследования системы гемостаза относятся тромбоэластография, тест генерации тромбина и тромбодинамика. Метод тромбоэластографии известен в клинической практике с 1990-х гг. и является единственным проводимым на цельной крови. Однако данный метод не лишен недостатков (низкая воспроизводимость и высокая вариабельность показателей, низкая чувствительность). Тест

генерации тромбина в настоящий момент используется как научный метод исследования гемостаза, и его недостатками являются проблема стандартизации протокола и реагентов, а также сложность преаналитического этапа [5].

Тромбодинамика относится к новым методам исследования, позволяющий оценивать пространственно-временные характеристики свертывания крови различных блоков системы гемостаза начиная с имитации повреждения эндотелия и заканчивая формированием фибринового сгустка [8].

Целью исследования — проведение сравнительной оценки информативности глобального метода изучения гемостаза тромбодинамики и «локальных» показателей диагностики системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца.

### Материалы и методы

Данное исследование было открытым, поперечным и проводилось среди пациентов кардиохирургического отделения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также кардиологического отделения ГБУ РО «РОКБ» в период 2016-2017 гг. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и соответствовал принципам Хельсинкской декларации ВМА. В исследовании приняли участие 59 человек, из них 25 составили группу контроля, 34 пациента — основную группу. В группе контроля отсутствие ИБС подтверждалось проведением нагрузочных ЭКГ-тестов, а также клинико-лабораторными данными. Средний возраст в контрольной группе составил 47,9±4,08 лет. В основную группу вошли пациенты в возрасте 55,9±3,6 лет. Постинфарктный кардиосклероз был выявлен у 18 (52,9 %) пациентов, атеросклероз брахиоцефальных артерий определен у 15 (44,1 %) пациентов, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей — у 12 (35,2 %) пациентов. Сопутствующий сахарный диабет в основной группе имели 14 (41,1 %) пациентов, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе выявили у 16 (47,05 %) пациентов, в 100 % отмечали наличие гипертонической болезни. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса I стадии выявлена у 13 (38,2 %) пациентов, II стадии — у 11 (32,4 %) пациентов, с промежуточной фракцией выброса II стадии 10 (29,4 %) пациентов. Из вредных привычек длительный стаж курения имели 25 (73,5 %) пациентов основной группы. Критериями не включения в исследование являлись гематологические заболевания, заболевания соединительной ткани, ранее перенесенные венозные или артериальные тромбозы, онкологические заболевания, состояния, требующие длительного приема антикоагулянтов. Все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование.

У всех участников исследования однократно проводили оценку АЧТВ (АЧТВ-тест, НПО Ренам, Россия), МНО, ПВ, фибриноген (Ренампластин, НПО Ренам, Россия), ТВ и D-димер (Thrombin Time, «Хелена Лэбораторис», Великобритания) на автоматическом анализаторе Benk Thrombolizer XRM, Германия. АТ III («Инструмен-

тэйшн Лаборатории С.П.А.», Италия) определяли на автоматическом оптическом коагулометре ACL ELIT PRO, США. РФМК определяли полуколичественной методикой (РФМК-тест, ООО фирма «Технология стандарт», Россия). Показатели тромбодинамики регистрировали с помощью прибора «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ГемаКор, Россия). На момент исследования пациенты в течение 7-10 дней антиагреганты не принимали. Методом тромбодинамики оценивали следующие показатели: скорость роста сгустка рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста сгустка ( $V$ , мкм/мин), время задержки роста сгустка (Лаг-тайм - Tlag, мин), начальная скорость роста сгустка рассчитанная на интервале 2-6 минут после начала роста сгустка ( $V_i$ , мкм/мин), размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта со вставкой активатором ( $C_s$ , мкм), плотность сгустка ( $D$ , усл. ед.), время появления спонтанных сгустков в объеме исследуемой плазмы ( $T_{sp}$ , мин) [9]. Венозную кровь отбирали в вакуумные пробирки, содержащие раствор цитрата натрия (3,2 %) в соотношении 9:1. Далее, согласно инструкции, готовили образцы плазмы свободную от тромбоцитов и проводили исследование.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (Stat-

Soft, США). При этом использовали модуль описательной статистики с расчетом средней величины, ее ошибки, медианы и межквартильного диапазона. Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро-Уилка. Количественные показатели у больных ИБС ранжировали и проводили ранговое шкалирование величин в зависимости от отклонения от референтного диапазона. Качественные признаки (постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, атеросклероз брахиоцефальных артерий, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, курение) переводили в номинальную шкалу. После шкалирования использовали частотный модуль статистического анализа и оценку различия долей между группами по критерию Пирсона  $\chi^2$  с непараметрической поправкой Мантеля-Хэнзеля. Уровень  $p$  считался достоверным при значении  $<0,05$ .

Результаты:

В табл. 1 представлены результаты сравнительного анализа показателей гемостазиограммы в группе контроля и пациентов с ИБС. Из всех перечисленных параметров отмечена лишь тенденция к повышению

Таблица 1/ Table 1

**Сравнительная характеристика показателей гемостаза определенных «локальными» методами диагностики у пациентов с ишемической болезнью сердца и группой контроля**  
*Comparative characteristics of hemostasis indicators determined by "local" diagnostic methods in patients with ischemic heart disease and the control group*

Показатель <i>Indicator</i>	Статистическая величина <i>Statistical value</i>	Контрольная группа, (n=25) <i>Control group, (n=25)</i>	Основная группа, (n=34) <i>Core group, (n=34)</i>	P
МНО (INR)	$M \pm m$	0,99±0,01	1,19±0,07	0,141
	Me	0,97	1,05	
	[25; 75]	[0,97; 1,01]	[1,01; 1,16]	
ТВ, сек (TT), sec	$M \pm m$	13,64±0,41	14,14±0,30	0,362
	Me	13,10	14,01	
	[25; 75]	[12,30; 14,10]	[13,10; 14,90]	
АЧТВ, сек (APTT), sec	$M \pm m$	26,78±0,59	28,99±0,83	0,144
	Me	27,10	28,02	
	[25; 75]	[24,80; 28,40]	[25,30; 31,90]	
ПВ, сек (PT), sec	$M \pm m$	13,85±1,04	14,64±0,37	0,369
	Me	14,35	14,70	
	[25; 75]	[13,60; 15,50]	[13,70; 15,70]	
ФГ, г/л (Fib), g/l	$M \pm m$	3,79±0,19	3,91±0,21	0,850
	Me	3,90	4,10	
	[25; 75]	[3,30; 4,20]	[4,01; 4,70]	
АТ III, % AT III, %	$M \pm m$	98,33±2,02	93,65±3,58	0,310
	Me	100,01	93,70	
	[25; 75]	[93,70; 103,0]	[81,30; 104,01]	
D-димер, мкг/л D-dimer, ug/l	$M \pm m$	106,80±17,03	161,93±28,57	0,149
	Me	103,50	145,5	
	[25; 75]	[68,0; 135,0]	[93,0; 204,0]	
РФМК, мг/% SFMC, mg/%	$M \pm m$	3,84±0,18	4,89±0,51	0,173
	Me	3,70	4,50	
	[25; 75]	[3,50; 4,50]	[3,50; 5,0]	

показателей, кроме антитромбина III. Однако данные отличия не носили статистически значимый характер.

При сравнении же показателей тромбодинамики, представленной в табл. 2, отчетливо прослеживается изменение тромбогенного потенциала крови. Так в группе пациентов с ИБС наблюдается статистически значимое повышение скорости роста сгустка ( $p < 0,0003$ ), начальной скорости роста сгустка через 2-6 минут ( $p < 0,035$ ). Так

же обращает на себя внимание размер сгустка через 30 минут, который значительно превышает таковой показатель в группе здоровых ( $p < 0,039$ ). Кроме того, появление спонтанных сгустков в группе с ИБС отмечено в 58,8 % случаев (20 пациентов), в то время как в группе контроля образование спонтанных сгустков не зарегистрировано.

После общей характеристики пациентов основной группы было проведено ранжирование на подгруппы в

Таблица 2/ Table 2

**Характеристика показателей тромбодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца и группы контроля**  
*Characteristics of thrombodynamic parameters in patients with coronary heart disease and control groups*

Показатель <i>Indicator</i>	Статистическая величина <i>Statistical value</i>	Контрольная группа, (n=25) <i>Control group, (n=25)</i>	Основная группа, (n=34) <i>Core group, (n=34)</i>	P
V, мкм/мин <i>V, μM/min</i>	M±m	25,25±0,75	32,06±1,65	0,0003
	Me	24,9	30,9	
	[25; 75]	[22,9; 27,6]	[27,9; 33,9]	
Tlag, мин <i>Tlag, min</i>	M±m	1,16±0,06	1,24±0,07	0,952
	Me	1,12	1,13	
	[25; 75]	[1,0; 1,2]	[0,9; 1,3]	
Vi, мкм/мин <i>Vi, μM/min</i>	M±m	43,15±1,15	46,52±1,37	0,035
	Me	42,95	45,86	
	[25; 75]	[39,8; 43,9]	[44,5; 49,1]	
Cs, мкм <i>Cs, μM</i>	M±m	999,6±32,4	1089,6±41,7	0,039
	Me	970,5	1099,0	
	[25; 75]	[949,0; 1058,0]	[1006,1; 1175,0]	
D, усл. ед. <i>D, arb. units</i>	M±m	24769,0±358,6	26298,7±589,8	0,134
	Me	24359,6	25824,9	
	[25; 75]	[23978,0; 25734,2]	[24243,0; 27550,3]	

Таблица 3/ Table 3

**Показатели тромбодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости  
наличия постинфарктного кардиосклероза**  
*Thrombodynamic parameters in patients with coronary heart disease depending on the presence  
of post-infarction cardiosclerosis*

Показатель <i>Indicator</i>	Статистическая величина <i>Statistical value</i>	Подгруппа I, (n=18) <i>Subgroup I, (n=18)</i>	Подгруппа II, (n=16) <i>Subgroup II, (n=16)</i>	P
V, мкм/мин <i>V, μM/min</i>	M±m	30,8±1,7	32,23±2,19	0,94
	Me	29,4	31,1	
	[25; 75]	[28,1; 35,5]	[26,6; 33,5]	
Tlag, мин <i>Tlag, min</i>	M±m	1,07±0,15	1,29±0,09	0,05
	Me	0,90	1,15	
	[25; 75]	[0,9; 1,3]	[1,1; 1,6]	
Vi, мкм/мин <i>Vi, μM/min</i>	M±m	48,7±3,4	45,6±1,4	0,04
	Me	47,8	44,8	
	[25; 75]	[45,5; 49,8]	[40,8; 43,1]	
Cs, мкм <i>Cs, μM</i>	M±m	1122,0±77,4	1079,4±52,2	0,45
	Me	1111,5	1048	
	[25; 75]	[1066,1; 1310,0]	[962,0; 1176,0]	
D, усл. ед. <i>D, arb. units</i>	M±m	25227,8±1063,7	26562,7±715,4	0,41
	Me	24989,5	25724,5	
	[25; 75]	[24109,0; 26807,0]	[24406,0; 28673,5]	

зависимости от наличия того или иного признака. Подгруппа I означала наличие признака, подгруппа II — его отсутствие. Учитывались следующие признаки: постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, атеросклероз брахиоцефальных артерий, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, курение. При проведении сравнительного анализа показателей рутинной гемостазиограммы ни по одному признаку обе подгруппы не отличались. Однако стоит отметить, что в подгруппах пациентов с сахарным диабетом, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, перенесенным ОНМК, курением, статистически значимых отличий параметров тромбодинамики не выявлено.

При этом в подгруппе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (подгруппа I) (табл. 3) отмечено снижение времени задержки роста фибринового сгустка и повышение начального времени роста сгустка по сравнению с подгруппой 2 (ИБС без ПИКС). Размеры сгустка и его плотность через 30 минут исследования статистически значимо не отличались.

Подобные изменения показателей тромбодинамики наблюдались в подгруппах с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (подгруппа I) и без него (подгруппа II), которые представлены в табл. 4. Так в подгруппе ИБС и ОАНК отмечается статистически значимое снижение времени задержки роста сгустка ( $p=0,004$ ) и повышение начальной скорости роста сгустка ( $p=0,047$ ).

Таким образом, у пациентов с ИБС выявлено повышение тромбогенного потенциала крови, в отличие от здоровых лиц, и изменение показателей тромбодинамики в зависимости от сопутствующей патологии.

## Обсуждение

Данные проведенного исследования согласуются с результатами различных авторов. Так, отсутствие различий показателей гемостазиограммы у пациентов с ИБС и здоровых лиц, таких как АЧТВ, ПВ, ТВ наблюдали в работе Номоконовой Е.А. и соавт. Однако, в этой же работе отмечалась тенденция к увеличению показателей активации системы гемостаза таких как D-димер и РФМК [10]. Необходимо отметить, что данные показатели являются маркерами прошедшего свертывания крови или тромболизиса, и не являются специфичными, так как их повышение в крови объясняется многими причинами (пожилой возраст, опухольные и воспалительные заболевания) [8]. Кроме того, отсутствие повышения D-димера при существующей гиперкоагуляции может быть обусловлено дефицитом XIII плазменного фактора свертывания крови. Что же касается РФМК, то данная субстанция является короткоживущей в крови, что делает затруднительным определение истинных его значений в конкретный период времени. В связи с этим определение D-димера и РФМК у пациентов с ИБС требует дополнительных исследований.

Относительно результатов нашего исследования, в основной группе у пациентов с ИБС отмечается увеличение скорости роста сгустка, которая характеризует фазу распространения свертывания крови. Данный показатель чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания крови и к концентрации микровезикул, которые представлены обломками клеточных мембран эндотелия и форменных элементов крови и несущих нередко на своей поверхности тканевой фактор свертывания крови [11]. Повышение данного показателя характеризует ги-

Таблица 4/ Table 4

**Характеристика показателей тромбодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей**  
*Characteristics of indicators of thrombodynamics in patients with coronary heart disease and atherosclerosis obliterans of the lower limb arteries*

Показатель <i>Indicator</i>	Статистическая величина <i>Statistical value</i>	Подгруппа I, (n=12) <i>Subgroup I, (n=12)</i>	Подгруппа II, (n=22) <i>Subgroup II, (n=22)</i>	P
V, мкм/мин <i>V, μM/min</i>	M±m	32,3±2,49	31,08±1,34	0,63
	Me	29,7	31,75	
	[25; 75]	[26,4; 34,2]	[28,3; 33,4]	
Tlag, мин <i>Tlag, min</i>	M±m	1,04±0,05	1,56±0,13	0,004
	Me	1,10	1,7	
	[25; 75]	[0,9; 1,2]	[1,3; 1,9]	
Vi, мкм/мин <i>Vi, μM/min</i>	M±m	48,7±1,14	42,6±2,88	0,047
	Me	48,4	44,8	
	[25; 75]	[45,0; 50,3]	[34,7; 48,4]	
Cs, мкм <i>Cs, μM</i>	M±m	1074,6±51,5	1119,1±77,54	0,56
	Me	1066,0	1133,0	
	[25; 75]	[1066,1; 1126,0]	[970,0; 1208,0]	
D, усл. ед. <i>D, arb. units</i>	M±m	26599,7±807,16	25497,0±843,1	0,35
	Me	26321,5	25912,5	
	[25; 75]	[24109,0; 26807,0]	[24206,0; 25913,5]	

перкоагуляционное состояние. В подтверждение этому в нашем исследовании так же выявлено увеличение показателя начальной скорости свертывания крови, который совпадает с моментом инициации коагуляции и отражает состояние внешнего и внутреннего путей свертывания крови. Интересным представляется тот факт, что у пациентов с ИБС размер образовавшегося сгустка превышает таковой по сравнению со здоровыми. При этом содержание фибриногена в плазме крови обеих групп не отличается, что позволяет предположить влияние других факторов на размер сгустка, таких как наличие активного XIII фактора, прочность шивки фибриновых нитей [9,12]. В пользу повышенного тромбообразования свидетельствует так же наличие спонтанных фибриновых сгустков в плазме крови у пациентов с ИБС.

Не менее интересным представляется сравнительный анализ показателей тромбодинамики у пациентов в подгруппах ИБС с сопутствующим постинфарктным кардиосклерозом и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. В обеих подгруппах выявлено повышение таких показателей, как лаг-тайм, чувствителен к состоянию внешнего пути свертывания крови и начальная скорость роста сгустка, характеризующие фазу инициации свертывания крови при внесении вставки-активатора с тканевым фактором и свидетельствующие о более высокой протромботической готовности у пациентов ИБС с ПИКС и ОАНК. Данные изменения, возможно, связаны

с наличием у этих пациентов, клинического проявления атеросклероза, который характеризуется хроническим воспалением, вызываемым инфильтрацией эндотелия нейтрофилами и моноцитами, стимулирующие экспрессию тканевого фактора на клеточной мембране [13]. Также имеются данные о том, что чем тяжелее проявление атеросклероза, тем больше экспрессия тканевого фактора на клеточных мембранах эндотелия [14].

#### Выводы

Новый глобальный метод исследования гемостаза — тромбодинамика — является наиболее информативным исследованием, чем определение различных «локальных» показателей свертывающей системы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, так как позволяет одновременно определять состояние внешнего и внутреннего путей свертывания крови, а так же оценивать процесс пространственного роста сгустка, при инициации повреждения с помощью вставки-активатора. В связи с этим, у пациентов с ишемической болезнью сердца при оценке состояния системы гемостаза должен быть использован комплексный подход, который позволит своевременно корректировать те или иные изменения свертывающей системы крови.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Федотова Л.А., Зорин В.Н., Пластун М.Ю. Гемостаз, фибринолиз при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. // *Таврический медико-биологический вестник*. - 2013. - Т. 16. - №4(64) - С. 183-186.
2. Стуклов Н.И. *Физиология и патология гемостаза*. - М.: ГЭОТАР - Медиа; 2016.
3. Никифоров Ю.В., Чернышева Г.Г., Молчанова Л.В. Оценка гемостаза больных ишемической болезнью сердца при хирургической реваскуляризации миокарда. // *Общая реаниматология*. - 2009. - №5. - С. 5-8.
4. Wajima T, Isbister G.K., Duffull S.B. A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans. // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2009. - V.86(3). - p. 290-298. doi: 10.1038/clpt.2009.87.
5. Синьков С.В., Заболотских И.Б. *Диагностика и коррекция системы гемостаза*. - М.: Практическая медицина; 2017.
6. Parolari A, Cavallotti L, Andreini D, Myasoedova V, Banfi C., Camera M., et al. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2018. - V.155(1). - p. 200 - 207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.04.043>
7. Кокшенева И.В., Климович Л.Г., Арутюнова Я.Э., Мацкеплишвили С.Т., Самсонова Н.Н., Бузиашвили Ю.И. и др. Прогностическая значимость факторов коагуляционного гемостаза и полиморфизма генов в развитии подострого тромбоза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. // *Тромбоз, гемостаз, реология*. - 2014. - №2(58). - С. 27-32.
8. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. - 2018. - Т. 17. №4. - С. 114-126. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

#### REFERENCES

1. Fedotova LA, Zorin VN, Plastun MJu. Hemostasis, fibrinolysis in ischemic heart disease and arterial hypertension. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2013;16(4):183-186. (In Russ).
2. Stuklov NI. *Physiology and pathology of hemostasis*. Moscow: GJeOTAR - Media; 2016. (In Russ).
3. Nikiforov JuV, Chernysheva GG, Molchanova LV. Physiology and pathology of hemostasis. *Obshhaja reanimatologija*. 2009;5:5-8. (In Russ).
4. Wajima T, Isbister GK, Duffull SB. A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009;86(3):290-298. doi: 10.1038/clpt.2009.87.
5. Sin'kov SV, Zabolotskih IB. *Diagnosis and correction of the hemostatic system*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2017. (In Russ.)
6. Parolari A, Cavallotti L, Andreini D, Myasoedova V, Banfi C, Camera M, et al. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(1):200-207. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.04.043
7. Koksheneva IV, Klimovich LG, Arutjunova JaJe, Mackeplishvili ST, Samsonova NN, Buziashvili JuI, et al. The prognostic significance of coagulation hemostasis factors and gene polymorphism in the development of subacute thrombosis in patients with ischemic heart disease after coronary stenting. *Tromboz, gemostaz, reologija*. 2014;2(58):27-32. (In Russ).
8. Balandina AN, Kofcova EM, Shibeko AM, Kuprash AD, Ataullahanov FI. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of disorders of the hemostatic system. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(4):114-126. (In Russ). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

9. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Н.М., Верхолюмова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Карамзин С.С. и др. *Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза*. - Москва; 2015.
10. Номоконова Е.А., Елыкомов В.А., Ефремушкина А.А., Ананьев Д.А. Параметры системы гемостаза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. // *Медицинский альманах*. - 2016. - №2(42). - С. 31-34.
11. Порушничак Е.Б., Кузник Б.И. Свертываемость и фибринолитическая активность крови, взятой из различных бассейнов сосудистого русла у больных ИБС. // *Кубанский научный медицинский вестник*. - 2009. - №1(106). - С.101-104.
12. Пешкова А.Д., Ложкин А.П., Фатхуллина Л.С., Малясёв Д.В., Бредихин Р.А., Литвинов Р.И. Зависимость контракции (ретракции) сгустка от молекулярного и клеточного состава крови. // *Казанский медицинский журнал*. - 2016. - Т. 97. - №1. - С. 70-77. DOI: 10.17750/KMJ2016-70
13. Hugo C. Tissue factor-driven thrombin generation and inflammation in atherosclerosis. // *Thrombosis Research*. - 2012. - V.129(2). - p. 38-40. Doi : 10.1016/j.thromres.2012.02.028.
14. Borissoff JI, Heeneman S, Kilinc E, Kaššák P, Oerle R.V., Winckers K. et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. // *Circulation*. - 2010. - V.122. - p. 821-830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121
9. Ataulhanov FI, Balandina AN, Vardanyan NM, Verholomova FJu, Vujmo TA, Karamzin SS, et al. *The use of thrombodynamic test to assess the state of the hemostatic system*. Moskva; 2015. (in Russ.)
10. Nomokonova EA, Elykomov VA, Efremushkina AA, Anan'ev DA. Hemostatic system parameters in patients with chronic coronary artery disease before and after coronary artery bypass surgery. *Medicinskij al'manah*. 2016;42(2):31-34. (In Russ.)
11. Porushnichak EB, Kuznik BI. Coagulability and fibrinolytic activity of blood taken from various basins of the vascular bed in patients with IHD. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009;1:101-104. (In Russ).
12. Peshkova AD, Lozhkin AP, Fathullina LS, Maljasjov DV, Bredihin RA, Litvinov RI. Dependence of the contraction (retraction) of the clot on the molecular and cellular composition of the blood. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2016;97(1):70-77. (In Russ). DOI: 10.17750/KMJ2016-70
13. Hugo C. Tissue factor-driven thrombin generation and inflammation in atherosclerosis. *Thrombosis Research*. 2012;129(2):38-40. Doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.028.
14. Borissoff JI, Heeneman S, Kilinc E, Kassak P, Oerle RV, Winckers K. et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation*. 2010;122:821-830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121

#### Информация об авторе

**Шлык Ирина Федоровна**, к.м.н., врач-кардиолог, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. sushkinaif@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-2193-7372>.

#### Information about the author

**Irina F. Shlyk**, PhD in Medical sciences, cardiologist, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. sushkinaif@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-2193-7372>.

Получено / Received: 3.04.2019

Принято к печати / Accepted: 27.05.2019

© Волков Г.П., Бабаев М.В., 2019  
УДК: 616.718.9:616.833-073.43  
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-55-58

## Случай практической диагностики невromы Мортона

Г.П. Волков, М.В. Бабаев

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

Представлено клиническое наблюдение невromы Мортона у пациентки 46 лет. В статье подробно представлена технология ультразвукового исследования стопы при рассматриваемой патологии. Описаны характеристики клинических проявлений и ультразвуковая семиотика поражения межпальцевого нерва. Показано, что в настоящее время ультразвуковое исследование является оптимальным и высокоинформативным методом лучевой диагностики в распознавании невromы Мортона.

**Ключевые слова:** неврома Мортона, туннельный синдром, ультразвуковое исследование.

**Для цитирования:** Волков Г.П., Бабаев М.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике посттравматических нейропатий периферических нервов. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):55-58. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-55-58

**Контактное лицо:** Волков Геннадий Павлович, kafld@rostgmu.ru.

## Case of practical diagnosis of Morton's neuroma

G.P. Volkov, M.V. Babaev

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

A clinical case of Morton's neuroma in a 46-year-old patient is presented. The article presents in detail the technology of ultrasound examination of the foot in the considered pathology. Describes the characteristics of clinical manifestations and ultrasound semiotics of lesions of the interdigital nerve. It is shown that currently ultrasound is the optimal and highly informative method of radiation diagnosis in the recognition of Morton's neuroma.

**Key words:** Morton's neuroma, tunnel syndrome, ultrasound.

**For citation:** Volkov G. P., Babaev M. V. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis of posttraumatic neuropathies of peripheral nerves. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):55-58. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-55-58

**Corresponding author:** Gennadiy P. Volkov, kafld@rostgmu.ru.

В 1876 г. Morton T.G. впервые описал заболевание «с необычным и болезненным поражением 4-го плюснефалангового сустава» [1]. До настоящего времени, по мнению большинства исследователей, предполагаемыми причинами развития данного патологического процесса считаются повторные микротравмы и ущемление нерва. Историческая хронология событий, связанная со всесторонним изучением рассматриваемой патологии, стала определяющей в отношении того, что заболевание носит название невromы Мортона. Под этой нозологической единицей следует рассматривать образование периферического нерва, которое манифестирует свое присутствие ограниченным уплотнением и утолщением оболочки пораженного отдела нерва в сочетании с реактивным перерождением его волокон и периневральным разрастанием соединительной ткани [2]. Хроническая травматизация может стать причиной формирования воспалительных инфильтратов, что со временем приводит к сращению эпинеуральных тканей с окружающими костно-мышечными структурами [1,3]

Неврома Мортона — проявление туннельного синдрома, возникающего на стопе. Туннельные синдромы являются одной из распространенных форм поражения периферической нервной системы и составляют около 25 % заболеваний этой группы [2]. Заболевание встречается сравнительно редко. Оно связано с компрессией межпальцевого нерва в дистальной части межплюсневого пространства между головками плюсневых костей. В подавляющем большинстве случаев сдавление происходит между головками 3-й и 4-й плюсневых костей в 4 раза чаще у женщин, чем у мужчин [4]. Характерными являются клинические проявления, которые появляются у больных к 50-60 годам, но при наличии провоцирующих факторов и ряда других причин данная патология может развиваться практически в любом возрасте.

Одной из основных причин развития невromы Мортона считаются повышенная нагрузка или перенагрузка на передний отдел стопы. Это может быть связано с постоянным ношением обуви на высоких каблуках, использованием слишком тесной обуви, особенно в сочетании

с избыточной массой тела и длительной ходьбой [2]. В группе риска находятся люди, чья профессиональная деятельность связана с работой, которая сопровождается длительным пребыванием в положении стоя, спортсмены, занимающиеся соответствующими силовыми видами спорта, больные с различными разновидностями деформации стопы, плоскостопия, а также Hallux valgus на различных стадиях формирования [5].

Различные травмы стопы и её последствия (переломы, вывихи, ушибы) могут провоцировать формирование невромы Мортона в связи с непосредственным повреждением нерва, его сдавлением гематомой, а также в результате развития посттравматического поперечного плоскостопия. К другим провоцирующим факторам следует отнести бурсит или тендовагинит стопы, облитерирующий атеросклероз или облитерирующий эндартериит нижних конечностей, наличие доброкачественной опухоли, липомы в частности, расположенной на уровне плюсневых костей. Указанные выше факторы оказывают вначале раздражающее, а в дальнейшем сдавливающее воздействие на общий ствол межпальцевого нерв. В качестве ответной реакции возникает локальное уплотнение и утолщение оболочки нерва, реактивное перерождение его волокон, периневральное разрастание соединительной ткани [4].

При данном заболевании наиболее характерно наличие боли в области дистальных отделов стопы. Боль носит пульсирующий, «жгучий» характер, при этом она

постепенно усиливается и сопровождается онемением, ощущение ходьбы по камням. В ряде случаев пациенты жалуются на дискомфорт и ощущение постороннего предмета, якобы попавшего в обувь. С течением времени указанные симптомы могут исчезать, а затем появляются снова. Обострение чаще провоцируется эскалацией основной причины заболевания [6].

Достаточно часто в диагностических целях применяется рентгенографическое исследование стопы, при котором возможно выявление продольно-поперечного плоскостопия. Однако как рентгенография, так и КТ стопы не позволяют непосредственно визуализировать участок утолщения нерва. При проведении МРТ неврома Мортона определяется как нечетко ограниченный участок с повышенной интенсивностью сигнала. Однако визуализация невриномы при помощи МРТ затруднена и может давать ложноотрицательные результаты. Лучевые методы, в свою очередь, также позволяют исключить наличие опухолей (хондромы, остеомы, липомы), а также травматических повреждений стопы и их последствий (гематомы, посттравматического артрита и деформирующего остеоартроза мелких суставов) [7,8].

Оптимальным методом диагностики выступает ультразвуковая диагностика мягких тканей в области предполагаемой локализации невриномы [9]. В данном контексте следует отметить, что в обозримом прошлом использование метода ультразвуковой диагностики в распознавании заболеваний периферической нервной

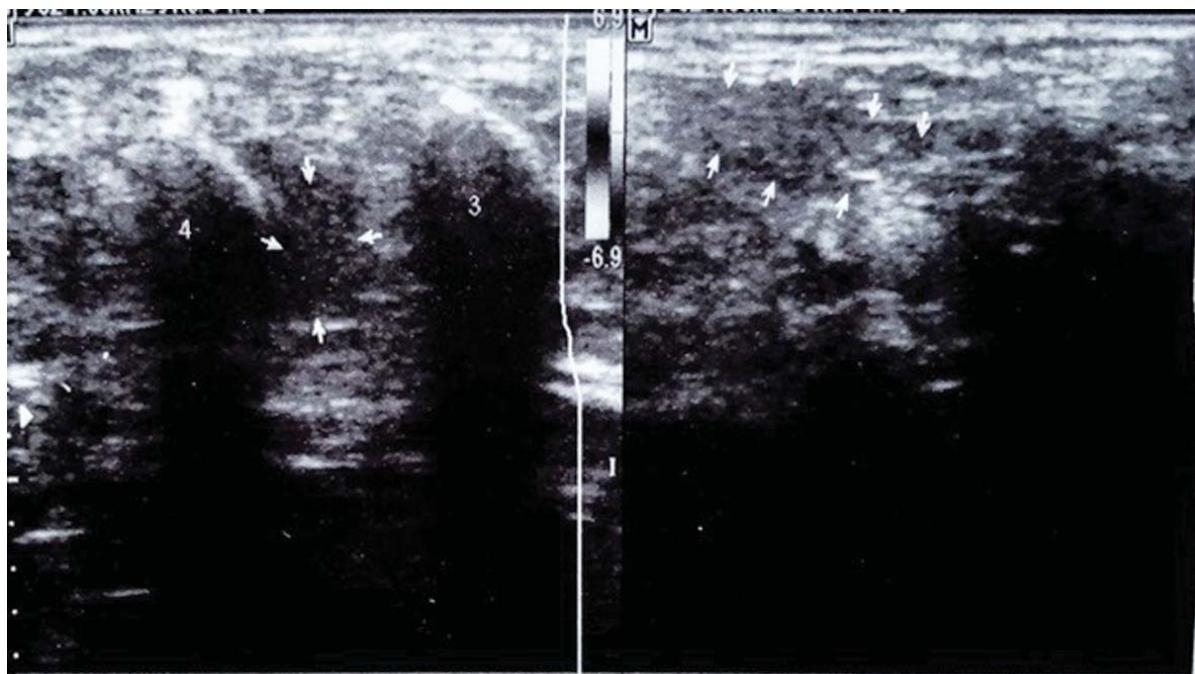


Рисунок 1 (а, б). (а) — поперечное сканирование, лоцируется утолщение межпальцевого нерва между головками 3-й и 4-й плюсневых костей сниженной эхогенности, нормальная слоистая структура нерва не прослеживается; (б) — продольное сканирование веретенообразного утолщения межпальцевого нерва на протяжении до 2 см, оболочки нерва четко не визуализируются.

Figure 1 (a, b). (a) — transverse scanning, thickening of the interdigital nerve is located between the heads of the 3rd and 4th metatarsal bones of reduced echogenicity, the normal layered structure of the nerve is not traced; (b) — longitudinal scanning, spindle-shaped thickening of the interdigital nerve for up to 2 cm, the sheath of the nerve is not clearly visualized.

системы следовало отнести к области туманной научной фантастики.

#### Клиническое наблюдение

Женщина 46 лет обратилась с жалобами на наличие интенсивных болей между 3-м и 4-м пальцами правой стопы, усиливающиеся при нагрузке, иногда «стреляющие», отдающие в остальные пальцы, кроме того больная отмечала чувство онемения, ощущения ходьбы босиком по камням. При визуальном осмотре имелся отек, небольшая гиперемия и болезненность мягких тканей по тыльной поверхности плюсны. Больная имела избыточный вес; длительно работает продавцом в магазине.

Болевые ощущения появились несколько лет назад. Обратилась к врачу. Проходила лечение с диагнозом «артрозо-артрит» мелких суставов правой стопы. Больной было выполнено рентгенографическое исследование в двух проекциях, которое не выявило изменения костной структуры.

Отсутствие улучшения состояния, нарастание болевого синдрома в правой стопе послужили поводом обращения больной на консультацию к неврологу, который направил её в отдел лучевой диагностики РостГМУ. Было решено осуществить ультразвуковое исследование, которое проводилось на аппарате «My Sono Уб» линейным датчиком 7,5 МГц. Выполнялось продольное и поперечное сканирование мягких тканей и суставов плюсны правой стопы по подошвенной и тыльной поверхностям. При этом учитывалось наличие жидкости в плюсневой сумке, которая была расположена спереди от межпальцевого не-

рва между головками плюсневых костей т.к. при воспалении сумки в ней, как правило, присутствует жидкость.

В результате проведенного исследования было выявлено наличие локального веретенообразного утолщения межпальцевого нерва между головками 3-й и 4-й плюсневых костей правой стопы на протяжении до 2 см. Утолщение представляло собой образование неоднородной гипозоногенной структуры с нарушением нормальной слоистой структуры нервного ствола. При сканировании в продольном направлении при динамической пробе прослеживалась четкая связь имеющихся изменений с межпальцевым нервом. Мягкие ткани по тыльной поверхности этой зоны были незначительно утолщены за счет подкожного отека. При лоцировании во время проведения компрессии отмечалась значительная болезненность.

В представленном клиническом случае только применение ультразвукового метода диагностики позволило выявить причину вышеописанных жалоб больной, визуализировать зону поражения межпальцевого нерва между головками 3-й и 4-й плюсневых костей, квалифицировать обнаруженные патологические изменения как неврому Мортонна, дать ей подробную и объективную характеристику. Результативность проведенного исследования в последующем определила назначение нашей пациентке адекватного лечения.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Morton T.G. // *Am. J. Med. Sci.* - 1876. - P. 37-45.
2. Baert A.L., Sartor K. *High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System.* - Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2003.
3. Beggs I. Sonographic appearances of nerve tumors // *J. Clin. Ultrasound.* - 1999. - V. 27. № 7. - P. 363-368.
4. Истомин И.С., Левин А.Н., Кузьмин В.И. и др. Болезнь Мортонна как туннельный синдром интрметатарзального канала // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И.Приорова.* - 2006. - № 1. - С. 75-81.
5. Owens R., Gougoulas N., Guthrie H., Sakellariou A. Morton's neuroma: clinical testing and imaging in 76 feet, compared to a control group // *Foot Ankle Surg.* - 2011. - Vol. 17. - P. 197-200.
6. Пахомов И.А., Садовой М.А., Прохоренко В.М., Кирилова И.А. Особенности диагностики и лечения пациентов с невромой Мортонна: Материалы II Международной конференции по хирургии стопы и голеностопного сустава. СПб., 2008.
7. Волков Г.П., Бабаев М.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике посттравматических нейропатий периферических нервов. // *Мат. XI Межвузовская конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении»*, - Ростов-на-Дону, 2012. С. 77 - 78.
8. Еськин Н.А., Голубев В.Г., Богдасhevский Д.Р. и др. Эхография нервов, сухожилий и связок // *SonoAce International.* - 2005. - № 13. - С. 82-94.
9. Салтыкова В.Г. Роль ультразвукового исследования в диагностике туннельных нейропатий // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* - 2011. - № 4. - С. 43-46

#### REFERENCES

1. Morton TG. *Am. J. Med. Sci.* 1876;37-45.
2. Baert AL, Sartor K. *High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2003;136.
3. Beggs I. Sonographic appearances of nerve tumors. *J. Clin. Ultrasound.* 1999;27(7):363-368.
4. Istomin SI, Levin AN, Kuzmin VI. Et al. Disease Martincek tunnel syndrome intermetatarsal channel. *Bulletin of traumatology and orthopedics named Priorova NI.* 2006;(1):75-81. (in Russ)
5. Owens R, Gougoulas N, Guthrie H, Sakellariou A. Morton's neuroma: clinical testing and imaging in 76 feet, compared to a control group. *Foot Ankle surg.* 2011;17:197-200.
6. Pakhomov IA, Sadovoy MA, Prokhorenko VM, Kirilova IA. *Peculiarities of diagnostics and treatment of patients with Morton's neuroma: proceedings of the II International conference on surgery of the foot and ankle.* Saint Petersburg. 2008. (in Russ)
7. Volkov GP, Babaev MV. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis of posttraumatic neuropathies of peripheral nerves. *Mate. XI Interuniversity conference with international participation "Metabolism in adaptation and damage"*. Rostov-on-don. 2012. (in Russ)
8. Eskin NA, Golubev VG, Bogdashevsky DR etc. Back nerves, tendons and ligaments. *SonoAce International.* 2005;(13):82-94. (in Russ)
9. Saltykova VG. The role of ultrasound in the diagnosis of tunnel neuropathies. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2011;(4):43-46. (in Russ)

---

**Информация об авторах**

**Волков Геннадий Павлович**, доцент кафедры лучевой диагностики ФПК и ППС, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kafld@rostgmu.ru.

**Бабаев Михаил Вартанович**, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Information about the authors**

**Gennady P. Volkov**, associate Professor, Department of radiology, FPC and PPS, doctor of ultrasound diagnostics, Department of ultrasound diagnostics, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kafld@rostgmu.ru.

**Mikhail V. Babaev**, Professor, head. Department of radiology and radiotherapy, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia.

*Получено / Received: 30.01.2019*

*Принято к печати / Accepted: 12.03.2019*

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.714-012

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-59-65

## Сочетанные аномалии осевого скелета

О.А. Каплунова, Е.В. Чаплыгина, О.П. Суханова, Н.А. Фомина-Чертоусова,  
И.М. Блинов, Б.М. Калашаов

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

Обнаружение сочетанной аномалии осевого скелета, включающей аномалии краниовертебрального перехода, шейного отдела позвоночника и ребер, встречается нечасто, а дифференциальная диагностика подобных аномалий – сложная задача. Приведены описания клинических случаев сочетанных врожденных аномалий развития краниовертебрального перехода, шейного отдела позвоночника и ребер. Два клинических случая подтверждают появление первых жалоб и неврологических синдромов у больных с сочетанными аномалиями осевого скелета в возрасте 20-40 лет после незначительных травматических повреждений. В третьем случае отсутствует соответствие между выраженностью рентгенологических изменений и клиническими проявлениями, когда рентгенологические находки были расценены как случайные.

**Ключевые слова:** аномалии краниовертебрального перехода, аномалии ребер, аномалии позвоночника, рентгеновская компьютерная томография.

**Для цитирования:** Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Суханова О.П., Фомина-Чертоусова Н.А., Блинов И.М., Калашаов Б.М. Сочетанные аномалии осевого скелета. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):59-65. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-59-65

**Контактное лицо:** Каплунова Ольга Антониновна, kaplunova @bk.ru.

## Combined anomalies of axial skeleton

О.А. Kaplunova, E.V. Chaplygina, O.P. Suhanova, N.A. Fomina-Chertousova,  
I.M. Blinov, B.M. Kalashaov

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

Detection of the combined anomalies of the axial skeleton, including anomalies of the craniovertebral junction, cervical spine and ribs, is rare, and the differential diagnosis of such anomalies is a difficult task. Clinical cases of combined congenital malformations of the craniovertebral junction, cervical spine and ribs are described. Two clinical cases confirm the appearance of the first complaints and neurological syndromes in patients with combined anomalies of the axial skeleton at the age of 20-40 years after minor traumatic injuries. In the third case, there is no correspondence between the severity of radiological changes and clinical manifestations, when radiological findings were regarded as accidental.

**Key words:** craniovertebral junction anomalies, rib anomalies, spinal anomalies, X-ray computed tomography.

**For citation:** Kaplunova O.A., Chaplygina E.V., Suhanova O.P., Fomina-Chertousova N.A., Blinov I.M., Kalashaov B.M. Combined anomalies of axial skeleton. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):59-65. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-59-65

**Corresponding author:** Kaplunova Olga Antoninovna, kaplunova @bk.ru.

### Введение

**А**номалии развития осевого скелета встречаются часто, они довольно разнообразны. Их развитие объясняют определенными нарушениями в эмбриональном развитии. Аномалии осевого скелета могут никак не проявляться и обнаруживаются случайно [1], но могут иметь самостоятельное клиническое значение [2-5].

Пороки шейного отдела позвоночника включают в себя все морфологические типы аномалий развития позвоночника: нарушения формирования, нарушения слияния, нарушения сегментации [2,3,6]. Но при этом существует целый набор эксклюзивных для шейного отдела позвоночника дизонтогенетических состояний: зубовидная кость, аномалия Киммерле, ассимиляция атланта и т.д. [2,3].

Краниовертебральный переход — особая анатомическая структура, связывающая маломобильный череп и подвижный позвоночник [7]. Аномалии краниовертебрального перехода включают в себя те же морфологические типы, что и аномалии позвоночника (нарушение формирования, слияния, сегментации) [8-12].

К аномалиям развития краниовертебральной зоны позвоночника и основания черепа относят аномалию Киммерле [13], незаращение передних или задних дужек атланта [8], ассимиляцию атланта [11, 12], платибазию [9], базилярную импрессию [10], аномалию Арнольда-Кияри [14] и др.

Аномалии краниовертебрального перехода редко встречаются изолированными и, как правило, определяются в структуре различных наследственных синдромов и представляет собой, главным образом, нарушение сегментации (синдром Ларсена, Клиппеля-Фейла, Вильдерванка, Коффина-Сириса, Мардена-Уокера, Алажилля и др.) Как правило, они не бывают изолированными и сочетаются с аномалиями головного мозга, а также сосудистыми аномалиями. Аномалии краниовертебрального перехода должны рассматриваться вместе с аномалиями шейных позвонков, так как именно последние определяют тяжесть поражения и весь клинический симптомокомплекс, выявленный у того или иного больного [2,3,6].

Вместе с тем, обнаружение сочетанной врожденной аномалии развития краниовертебрального перехода, шейного отдела позвоночника и ребер встречается нечасто.

Цель исследования — сообщение о случаях с сочетанием аномалий развития краниовертебрального перехода, шейного отдела позвоночника и ребер.

Пациентка С., 29 лет, поступила с жалобами на слабость в руках и ногах, боли в шее с распространением в левую руку, шаткость при ходьбе (больше вправо), периодическое поперхивание жидкой и твердой пищей, императивные позывы при мочеиспускании. Считает себя больной около одного года, когда на фоне длительной работы за компьютером возникли боли в шейном отделе позвоночника с распространением в шейно-затылочную область и в левую руку.

Неврологический статус: обращает на себя внимание «укороченная» шея и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Сухожильные рефлексy D≤S, патологические стопные знаки с двух сторон. Черепные нервы без особенностей. Нистагм горизонтальный, дифференцированный вправо. Пальценосовую и пяточко-коленную пробы выполняет правильно, с легкой интенцией, больше справа. Чувствительные нарушения — гипостезия по корешковому типу С4 слева. Дефанс и болезненность трапецевидных мышц. Симптомы натяжения «Нери» положительные. Усиление боли в шейно-затылочной области при наклонах и запрокидывании головы.

При СКТ основания черепа определяется частичная ассимиляция передней дуги и боковых масс атланта справа, гипоплазия и незаращение его задней дуги, которая прилежит к чешуе затылочной кости и частично ассимилирует с ней (рис.1-а).

Выражена асимметрия задней черепной ямки, мыщелков затылочной кости; чешуя затылочной кости

провисает (рис.1-б). Свободный край затылочной кости подвнутнут внутрь. Большое затылочное отверстие асимметрично с выраженным наклоном плоскости вправо. Пирамиды височных костей асимметричны, расположены на разных уровнях: правая ниже левой, зубовидный отросток С2 смещен влево, наклонен вправо. Длина ската 30 мм. Поверхность ската неровная. Краниовертебральный угол 155° (N – 130-165 °).

Выражена асимметрия задней черепной ямки, мыщелков затылочной кости; чешуя затылочной кости провисает (рис. 1-б). Свободный край затылочной кости подвнутнут внутрь. Большое затылочное отверстие асимметрично с выраженным наклоном плоскости вправо. Пирамиды височных костей асимметричны, расположены на разных уровнях — правая ниже левой, зубовидный отросток С2 смещен влево, наклонен вправо. Длина ската — 30 мм. Поверхность ската неровная. Краниовертебральный угол — 155° (N — 130-165 °).

Верхушка зубовидного отростка расположена выше линии Чемберлена на 11 мм (N не >5 мм выше).

Переднезадний размер суставной щели сустава Крюгелье — 5 мм.

Определяется тотальная конкресценция С4-5; незаращение задней дуги С1.

Визуализированы шейные ребра С7, слева ребро С7 сращено с ребром Th1 (рис. 1-в).

Заключение: КТ — признаки сочетанной аномалии развития краниовертебрального перехода (асимметричная базилярная импрессия), шейного отдела позвоночника; шейных ребер.

Диагноз: Врожденная аномалия развития краниовертебрального перехода (асимметричная базилярная импрессия), аномалия шейного отдела позвоночника (тотальная конкресценция С4-С5, незаращение задней дуги С6), шейные ребра, грыжа диска С3-С4, стеноз позвоночного канала С3-С4. Мышечно-тонический синдром, cervикокраниалгия, вторичный болевой корешковый синдром С4 слева, синдром миелопатии с центральным асимметричным тетрапарезом, нарушением функции тазовых органов по центральному типу (императивные позывы).

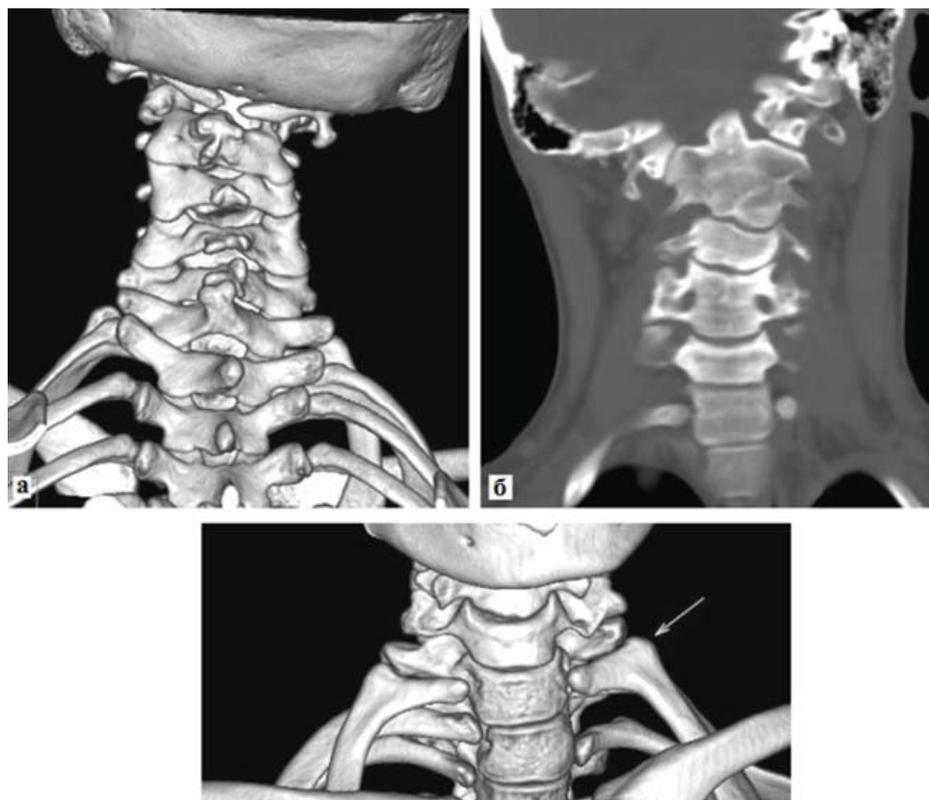
Пациентка направлена в нейрохирургическое отделение для определения тактики лечения и решения вопроса о целесообразности нейрохирургической помощи.

Пациентка Б., 32 года, поступила в клинику нейрохирургии с жалобами на диффузные головные боли ноющего характера, постоянное головокружение, выраженные боли в шейно-затылочной области, шаткость при ходьбе, подъемы АД до 150/90, сопровождающиеся тревогой, страхом.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 2-х месяцев, когда упала на улице и ударилась затылком. Сознание не теряла, тошноты и рвоты не было. В острый период отмечала общую слабость, боли в шейно-затылочной области. В течение 2-х месяцев появились постоянное головокружение, головная боль, сдавливающего характера с тошнотой, приступы подъема АД до 150/90, сопровождающиеся чувством страха, сердцебиения, онемением лица.

Анамнез жизни: без особенностей.

В неврологическом статусе: сухожильные рефлексy



**Рисунок 1. Пациентка С, 29 лет. СКТ шейного отдела позвоночного столба и основания черепа:**  
**а — вид сзади (SSD изображение оттененных поверхностей), б — фронтальная MPR-реформация,**  
**в — вид спереди (SSD изображение оттененных поверхностей).**  
*Figure 1. Patient C, 29 years old. SCT of the cervical spine and skull base: a — back view (Shaded Surface Display),*  
*b — frontal MPR-reformation, c — front view (Shaded Surface Display).*

D=S, высокие с расширением рефлексогенных зон, без патологических стопных знаков, врожденный расходящийся страбизм. Нистагм горизонтальный, недифференцированный. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет правильно, с легкой интенцией, без сторонности. Дефанс и болезненность трапециевидных мышц (справа). Симптомы натяжения «Нери» слабоположительные. При визуальном осмотре — сколиотическая деформация шеи, с наклоном головы вправо.

Было выполнено:

МРТ шейного отдела позвоночника: признаки аномалии строения верхне-шейных позвонков (конкреценция), небольшой срединной грыжи диска С3-С4.

УЗИ сосудов шеи: признаки положительной ротационной пробы с позвоночными артериями с двух сторон в интракраниальном и экстракраниальном отделах, высокого вхождения позвоночной артерии в костный канал слева.

СКТ шейного отдела позвоночника. Физиологический шейный лордоз сглажен, определяется S-образный сколиоз шейногрудного отдела.

В задней дуге атланта визуализирован костный дефект. Справа, между боковой массой атланта и суставным отростком, визуализирована добавочная кость размерами 11x8 мм.

Определяется конкреценция тел С2-3 со сращением дуг, суставных отростков слева и остистых отростков.

Конкреценция тел С4-5, их дуг и суставных и остистых отростков (рис. 2 (а, б)).

Визуализированы шейные ребра (рис. 2а).

Тело Th2 имеет бабочковидную форму (рис. 2в). Конкреценция тел Th 2-3.

Длина ската — 31 мм.

Краниовертебральный угол — 162°.

Заключение: КТ — признаки аномалии развития шейных и грудных позвонков; шейных ребер.

Был поставлен диагноз Хроническая вертебро-базилярная недостаточность, с вестибуло-атактическим синдромом на фоне врожденных аномалий развития шейного и грудного отделов позвоночника (частичная конкреценция С2-С3, С4-С5, Th2-Th3, шейные ребра), спондилоартроз, остеохондроз шейного отдела позвоночника (грыжа диска С3-С4) с мышечно-тоническим синдромом.

Пациентке были назначены ношение воротника, консервативная терапия (НПВС, миорелаксанты, группа беттагистинового ряда). На фоне проводимой терапии уменьшилось головокружение, боль в шейно-затылочной области.

Данные клинические примеры подтверждают появление первых жалоб и неврологических синдромов у больных с краниовертебральными аномалиями в возрасте 20-40 лет после незначительных травматических повреждений.

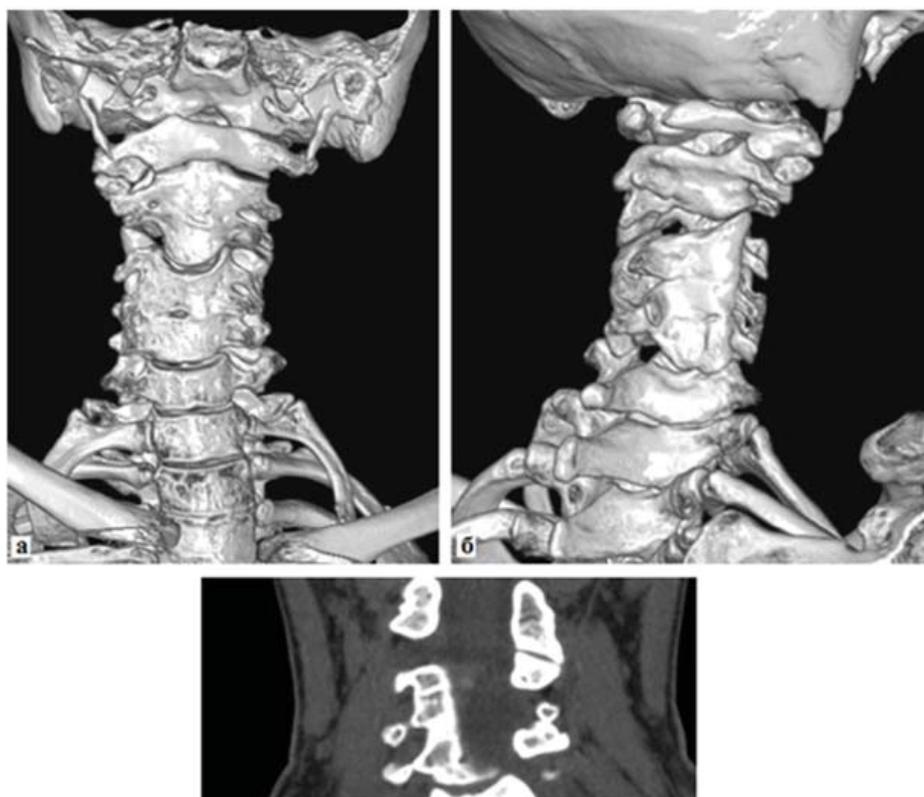


Рисунок 2. Пациентка Б., 32 лет. СКТ шейного отдела позвоночного столба и основания черепа: а — вид спереди (SSD изображение оттененных поверхностей), б — вид сзади и справа (SSD изображение оттененных поверхностей), в — фронтальная MPR-реформация.  
Figure 2. Patient B., 32 years old. SCT of the cervical spine and skull base: a — front view (Shaded Surface Display), b — back and right view (Shaded Surface Display), c — frontal MPR-reformation.

Пациент И., 36 лет, поступил в клинику неврологии с жалобами на боли в шейно-затылочной области, головные боли сжимающего характера преимущественно во второй половине дня.

Анамнез заболевания: считает себя больным около 1-го года, когда стали беспокоить головные боли во второй половине дня, частотой 1-2 раза в неделю. Последние 6 месяцев боли участились до 16-18 раз в месяц.

Анамнез жизни: без особенностей.

В неврологическом статусе: сухожильные рефлексы D=S, без патологических стопных знаков. Черепные нервы без особенностей. Нистагма нет. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет правильно, без интенции. Дефанс трапециевидных мышц, без болезненности.

Пациенту рекомендовано выполнение СКТ головного мозга и костей черепа с захватом краниовертебрального перехода для исключения врожденных аномалий развития краниовертебральной области

При СКТ головного мозга изменения плотности вещества головного мозга не выявлены. Атрофические изменения в стволе. Цистерны основания дифференцированы. Субарахноидальные пространства не изменены.

Корковые борозды дифференцированы. Миндалины мозжечка смещены ниже линии большого затылочного отверстия на 35 мм.

Смещения срединных структур нет.

Турецкое седло обычных размеров.

Определяются следующие изменения костей черепа:

- задняя черепная ямка и боковые отделы обеих средних черепных ямок провисают, лобные бугры выступают;
- деформация чешуи затылочной кости справа;
- в затылочной, обеих височных костях, передних стенках обеих верхнечелюстных пазух выявляются разнокалиберные сквозные отверстия неправильной формы (рис. 3а);
- большое затылочное отверстие деформировано, смещено влево, его передне-задний размер увеличен до 36-38 мм;
- зубовидный отросток С2 смещен вправо, смещен выше линии Чемберлена на 19 мм, выше линии Мак-Рея на 18 мм, выше линии Фишгольда на 44 мм (рис. 3б);
- передняя дуга атланта смещена в полость черепа, прилежит к укороченному до 24 мм скату, скат и передняя дуга атланта скошены кзади, передняя дуга атланта огибает верхушку зубовидного отростка;
- задняя дуга атланта расщеплена, справа гипоплазирована, слева аплазирована (рис.3а);
- краниовертебральный угол  $103^\circ$  (N –  $130-165^\circ$ );
- сфеновертебральный угол  $142^\circ$  (N –  $80-105^\circ$ );
- асимметрия боковых масс атланта и осевого позвонка;



Рисунок 3. Пациент И., 36 лет. СКТ черепа и шейного отдела позвоночного столба: а — вид сзади (SSD изображение оттененных поверхностей). Асимметрия атланта и осевого позвонка, смещение остистых отростков С2, С3 влево. Расщепление и гипоплазия задней дуги атланта справа. Краниолакуния (показана линиями) в чешуе затылочной кости; б — сагиттальная МРР-реформация. Конвексобазия. Провисание задней черепной ямки, укорочение ската. Гипертрофия петушиного гребня (показано стрелкой).

Figure 3. Patient I., 36 years old. SKT of the skull and cervical spine: a — back view (Shaded Surface Display). Asymmetry of the atlas and axis, the displacement of the spinous processes of C2, C3 to the left. Cleavage and hypoplasia of the posterior arch on the right. Craniolacuniae (shown by lines) in the squamous part of occipital bone; b — sagittal MPR-reformation. Konveksobaziya. Sagging of the posterior cranial fossa, shortening of the clivus. Crista galli hypertrophy (indicated by an arrow).

- остистые отростки С2, С3 смещены влево;
- сустав Крювелье имеет неравномерную ширину, до 1,5 мм;
- мышелковый угол 140° (N — 124-134°);
- атланта-окципитальное расстояние 1-1,5 мм (N — 4-7мм);
- манифестация петушиного гребня (рис. 3-б).

Заключение: КТ-признаки аномалии развития костей черепа, краниолакунии, врожденной деформации краниовертебрального перехода (конвексобазии), аномалии Арнольда-Киари, внутренней гидроцефалии.

На основании короткого анамнеза и отсутствия очаговых симптомов был поставлен диагноз Хроническая головная боль напряжения.

Больной получал консервативную терапию (дневные транквилизаторы и миорелаксанты) с положительным эффектом.

Данный клинический пример подтверждает отсутствие соответствия между выраженностью рентгенологических изменений и клиническими проявлениями. Рентгенологические находки были расценены как случайные.

Дифференциальная диагностика сочетанных врожденных аномалий развития краниовертебрального перехода, шейного отдела позвоночника и ребер — сложная задача. Совершенно справедливо замечают Григорова И.А. с соавт. [7] — клинические проявления краниовертебральных аномалий складываются из неврологических, ортопедических и рентгенологических феноменов. Характерной особенностью краниовертебральных аномалий является отсутствие клинических проявления в детском возрасте, что является следствием высоких компенсаторных способностей этого возраста, бессимптомное течение и клинические проявления в возрасте 30-40 лет, после воздействия различных факторов [15].

По данным Заббаровой А.Т. [4], врожденные краниовертебральные аномалии могут не сопровождаться клинической симптоматикой и становятся случайной находкой при нейровизуализации. В целом наиболее часто обнаруживается ассимиляция атланта, которая может сочетаться с аномалиями верхних шейных позвонков. Среди пациентов с клинической симптоматикой поражения краниовертебрального перехода наиболее распространенной аномалией является базилярная импрессия, часто сочетающаяся с ассимиляцией атланта, синдромом Клиппеля-Фейля, дистопией миндалин мозжечка и другими аномалиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов В.В., Елисеев Н.П. Лучевая диагностика аномалий и пороков развития шейного отдела позвоночника // *Мануальная терапия*. – 2008. – №4 (32). – С. 66-77.
2. Губин А.В., Ульрих Э.В. Пороки шейного отдела позвоночника, сопровождающиеся нестабильностью // *Хирургия позвоночника*. – 2008. – №3. – С. 16-20.
3. Губин А.В., Ульрих Э.В. Синдромальный подход к ведению детей с пороками развития шейного отдела позвоночника // *Хирургия позвоночника*. – 2010. – №3. – С. 14-19.
4. Заббарова А.Т. Клиническое значение костных краниовертебральных аномалий // *Неврологический вестник*. – 2012. – № 2. – С. 66-72.
5. Ульрих Э.В., Губин А.В. Оперативное лечение нестабильности шейного отдела позвоночника у ребенка с синдромом Клиппель-Фейля // *Вестник хирургии им. Грекова*. – 2008. – №2. – С. 90-92.
6. Kusumi K., Turnpenny P. D. Formation errors of the vertebral column // *J. Bone Joint Surg.* – 2007. – V. 89–A, Suppl. 1. – P. 64–71. doi:10.2106/JBJS.F00486
7. Григорова И.А., Сало В.И., Тесленко О.А., Тихонова Л.В. Раритетная неврология. Случай краниовертебральной аномалии Клиппеля-Фейля с выраженной гидроцефалией и атрофией вещества головного мозга // *Международный медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 14-18.
8. Goel A., Nadkarni T., Shah A., Ramdasi R., Patni N. Bifid Anterior and Posterior Arches of Atlas: Surgical Implication and

Представленные клинические наблюдения подтверждают появление первых жалоб и неврологического синдрома у больных с краниовертебральными аномалиями в возрасте 20-40 лет после незначительных травматических повреждений. Возможно и отсутствие соответствия между выраженностью рентгенологических изменений и клиническими проявлениями.

На примере клинических наблюдений в работе показаны достоинства рентгеновской компьютерной томографии как в распознавании сочетанных аномалий краниовертебрального перехода, шейного отдела позвоночника и ребер, так и для планирования лечения.

#### Выводы

Характерной клинической особенностью краниовертебральных аномалий является:

1. Отсутствие клинических симптомов в детском возрасте из-за высоких резервных компенсаторных возможностей организма.
2. Манифестация клиники в 20-40 лет после воздействия различных средовых факторов (травмы, длительно вынужденной позы, силовых видов спорта и единоборств).
3. Отсутствие корреляции между выраженностью рентгенологических изменений и клиническими проявлениями.
4. Высокая частота случайных рентгенологических находок у клинически здоровых людей.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### REFERENCES

1. Smirnov VV, Eliseev NP Luchevaya diagnostika anomalij i porokov razvitiya shejnogo otdela pozvonochnika. *Manual'naya terapiya*. 2008;4(32):66-77 (in Russ.).
2. Gubin A.V., Ulrich E.V. Unstable cervical spine abnormalities in children. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2008;3:16-19 (in Russian).
3. Gubin AV, Ulrich EV. Syndrome Approach to the Treatment of Children with Cervical Spine Abnormalities. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2010;3:14-19 (in Russian).
4. Zabbarova AT. Clinical importance of bone craniovertebral anomalies. *Neurological bulletin*. 2012;2:66-72 (in Russian).
5. Ulrikh EV, Gubin AV. Operative treatment of instability of the cervical part of the spine in a child with Klippel-Feil. *Vestnik khirurgii*. 2008;2:90-92 (in Russian).
6. Kusumi K, Turnpenny PD. Formation errors of the vertebral column. *J. Bone Joint Surg*. 2007;89–A(1):64–71. doi:10.2106/JBJS.F00486
7. Grigorova IA, Salo VI, Teslenko OA, Tikhonova LV. Rare neurology. A case of Klippel–Feil craniovertebral anomaly with pronounced hydrocephalia and atrophy of brain substance. *International medical journal*. 2009;4:14-18. (in Russian)
8. Goel A, Nadkarni T, Shah A, Ramdasi R, Patni N. Bifid Anterior and Posterior Arches of Atlas: Surgical Implication and Analysis of 70 Cases. *Neurosurgery*. 2015;77(2):296-305. DOI: 10.1227/NEU.00000000000000761

- Analysis of 70 Cases // *Neurosurgery*. – 2015. – V.77, Issue 2. – P. 296-305. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000761
9. Talukdar R., Yalawar R.S., Kumar M.. Imaging in Craniovertebral Junction (CVJ) Abnormalities // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. – 2015.- V.14, Issue 12. – P. 33-49. DOI: 10.9790/0853-141223349 www.iosrjournals.org 33
  10. Mourad F, Giovannico G, Maselli F, Bonetti F, Fernández De Las Peñas C, Dunning J. Dunning. Basilar impression presenting as intermittent mechanical neck pain: A rare case report Rehabilitation, physical therapy and occupational health // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2016. – V. 17, Issue 1. DOI: 10.1186/s12891-015-0847-0
  11. Zong R, Yin Y, Qiao G, Jin Y, Yu X. Quantitative Measurements of the Skull Base and Craniovertebral Junction in Congenital Occipitalization of the Atlas: A Computed Tomography–Based Anatomic Study // *World Neurosurgery*. – 2017.- V. 99, 1. – P. 96-103. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.062
  12. Shetty A.S., Jetti R., Sirasanagandla S.R., Nelluri V. A case report of atlanto-occipital assimilation // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2018.- V. 17, Issue 1.- P. 169-171. DOI: 10.3329/bjms.v17i1.35301
  13. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Домбровский В.И., Суханова О.П., Блинов И.М., и др. Морфофункциональная характеристика аномалии Киммерле // *Морфология*. – 2015.- Т.147, №3. – С.27-31.
  14. Ganesh D, Sagayaraj B.M., Barua R.K., Sharma N, Ranga U. Arnold chiari malformation with spina bifida: A lost opportunity of folic acid supplementation // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2014. – Volume 8, Issue 12. – P. OD01-OD03. DOI: 10.7860/JCDR/2014/11242.5335
  15. Salunke P, Karthigeyan M., Sunil N., Rangan V. 'Congenital anomalies of craniovertebral junction presenting after 50 years of age': An oxymoron or An unusual variation? // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2018. – V. 165. – P. 15-20. DOI:10.1016/j.clineuro.2017.12.015
  9. Talukdar R, Yalawar RS, Kumar M. Imaging in Craniovertebral Junction (CVJ) Abnormalities. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2015;14(12):33-49. DOI: 10.9790/0853-141223349 www.iosrjournals.org 33
  10. Mourad F, Giovannico G, Maselli F, Bonetti F, Fernández De Las Peñas C, Dunning JD. Basilar impression presenting as intermittent mechanical neck pain: A rare case report Rehabilitation, physical therapy and occupational health. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17(1). DOI: 10.1186/s12891-015-0847-0
  11. Zong R, Yin Y, Qiao G, Jin Y, Yu X. Quantitative Measurements of the Skull Base and Craniovertebral Junction in Congenital Occipitalization of the Atlas: A Computed Tomography–Based Anatomic Study. *World Neurosurgery*. 2017;99(1):96-103. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.062
  12. Shetty AS, Jetti R, Sirasanagandla SR, Nelluri V. A case report of atlanto-occipital assimilation. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2018;17(1) 169-171. DOI: 10.3329/bjms.v17i1.35301
  13. Chaplygina YeV, Kaplunova OA, Dombrovskiy VI, Sukhanova OP, Blinov IM, et al. Morpho-functional characteristics of Kimmerle Anomaly. *Morphology*. 2015;147(3):27-31 (in Russian)
  14. Ganesh D, Sagayaraj BM, Barua RK, Sharma N, Ranga U. Arnold chiari malformation with spina bifida: A lost opportunity of folic acid supplementation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(12):OD01-OD03. DOI: 10.7860/JCDR/2014/11242.5335
  15. Salunke P, Karthigeyan M, Sunil N, Rangan V. 'Congenital anomalies of craniovertebral junction presenting after 50 years of age': An oxymoron or An unusual variation? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2018;165:15-20. DOI:10.1016/j.clineuro.2017.12.015

## Информация об авторах

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

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

**Суханова Ольга Петровна**, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8190-791X; e-mail: Suhanova1949@mail.ru.

**Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна**, к.м.н. Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4246-2097; e-mail: neo1966@yandex.ru.

**Блинов Игорь Михайлович**, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3116-0560; e-mail: bim-bim@mail.ru.

**Калашаов Байзет Меджидович**, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6030-6496; e-mail: kalachaov@yandex.ru.

Получено / Received: 13.02.2019

Принято к печати / Accepted: 8.04.2019

## Information about the authors

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

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

**Olga P. Suhanova**, MD, assistant. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8190-791X; e-mail: Suhanova1949@mail.ru.

**Neonila A. Fomina-Chertousova**, MD, PhD, assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4246-2097; e-mail: neo1966@yandex.ru.

**Igor M. Blinov**, MD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3116-0560; e-mail: bim-bim@mail.ru.

**Baizet M. Kalashaov**, MD Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6030-6496; e-mail: kalachaov@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2019  
УДК: 616-007.2-053.3  
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-66-70

## Случай амниотических перетяжек у новорождённого ребёнка (синдром Симонарта)

А.А. Лебеденко, А.А. Афонин, Т.Б. Козырева, Л.И. Монат

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

Представлено клиническое наблюдение амниотических перетяжек у новорождённого ребёнка. В настоящее время этиопатогенетическое лечение новорождённых с осложнениями амниотических перетяжек отсутствует, а все существующие методы лечения этих больных являются паллиативными, направленными на уход за пациентом. В редких случаях возможна хирургическая коррекция порока, иногда даже во внутриутробный период. Особенностью данного случая является позднее, постнатальное выявление множественных пороков развития у ребёнка при своевременном наблюдении беременной в женской консультации.

**Ключевые слова:** амниотические перетяжки, множественные пороки развития, новорожденные.

**Для цитирования:** Лебеденко А.А., Афонин А.А., Козырева Т.Б., Монат Л.И. Случай амниотических перетяжек у новорождённого ребёнка (синдром Симонарта). *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):66-70. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-66-70

**Контактное лицо:** Козырева Татьяна Борисовна, kdb2rostgmu@mail.ru.

## A case of the amniotic constrictions in a newborn child (Simonart syndrome)

A.A. Lebedenko, A.A. Afonin, T.B. Kozureva, L.I. Monat

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

We want to present a case of the amniotic constrictions in a newborn child. Today there are no ethiopathogenetic treatment methods for treating complications of amniotic constrictions. All available treatment methods are symptomatic and are mainly aimed at patient care. In rare cases, surgical correction of the defect is possible, sometimes even in the intrauterine period. The peculiarity of this case is late, postnatal detection of multiple malformations in a newborn child with timely observation of a pregnant woman in the women's consultation.

**Keywords:** amniotic constrictions, multiple malformations, newborn babies.

**For citation:** Lebedenko A.A., Afonin A. A., Kozureva T.B., Monat L.I. A case of the amniotic constrictions in a newborn child (Simonart syndrome). *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):66-70. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-66-70

**Corresponding author:** Tatyana B. Kozureva, kdb2rostgmu@mail.ru.

Об уродствах, характерных для раннего разрыва амниона, стало известно ещё в 1685 г. (Поль Порталь), но лишь в середине XX в. описан весь комплекс возможных пороков (Montgomery) и доказана амниогенная природа перетяжек (P.J.C.Simona) [1]. Синдром амниотических перетяжек имеет множество синонимов: синдром Симонарта, тяжи Симонара, амниотические тяжи, адамов комплекс, амниохорионические фиброзные тяжи, врожденные кольцевые перетяжки, врожденный констриктивный синдром [2,3,4]. Он представляет собой аномалию развития амниона (плодного пузыря), заключающуюся в наличии тканевых тяжей (волокнистых нитей), которые являются дупликатурой амниотической оболочки, натянутой между стенками матки. Эти тканевые мягкотканые тяжи могут связывать

между собой отдельные участки плаценты, пуповины или тела плода [5].

Частота выявленных амниотических перетяжек около 1,1 % всех пороков развития. Они могут являться причиной выкидышей. В 70 % случаев тяжи не обнаруживаются при проведении повторных инструментальных исследований, что обусловлено их разрывом или сдавливанием [1,4,6]. Чаще повреждение плода амниотическими нитями из-за разрыва амниона случается до 12 недели, пока амнион не успел еще срастись с хорионом и особенно непрочен. Причина раннего разрыва амниона и появления амниотических тяжей точно неизвестна.

Часто амниотические перетяжки обнаруживаются у женщин, страдающих экстрагенитальной патологией, а также имеющих внутриматочную и внутримамми-

ческую инфекцию (амнионит, эндометрит), аномалии строения и травмы амниона, токсикоз, влияет неблагоприятная экологическая обстановка, курение. Предрасполагающими факторами являются травмы и аномалии половых органов, истмико-цервикальная недостаточность, нарушение целостности плодного пузыря, маловодие, при которых между кожными покровами плода и амнионом образуются сращения, которые приобретают характер тяжей или нитей [3,7,8].

Согласно литературным данным, синдром амниотических перетяжек связан с разрывом плодных оболочек в I триместре, что вызывает «охват» частей плода или пуповины «лишкими» мезенхимальными тяжами [1]. Амниотические перетяжки, отделившиеся от плодного пузыря, могут свободно плавать в околоплодных водах. Часто амниотические перетяжки не повреждают плод и не нарушают течение нормальных родов, реже они опутывают и сдавливают плод или пуповину, вызывая образование борозд на конечностях. Чаще всего кольцевые перетяжки обнаруживаются на руках, ногах, причём они могут располагаться на разных уровнях конечности. Ниже амниотической перетяжки является увеличение конечности в объёме из-за возникновения лимфостаза и отёка клетчатки. Позднее это сдавливание вызывает паралич конечностей по периферическому типу, атрофию мышц, а при сдавливании сосудов ведет к возникновению ишемии и некрозам [3, 9].

Степень сдавливания перетяжками может быть различной. В лёгких случаях нарушается лишь косметический вид конечности, в тяжёлых случаях возникает отёк, застой лимфы, припухлость из-за нарушения кровотока, вплоть до некроза и внутриутробной ампутации части конечности ниже места странгуляции [1,3]. Глубокие перетяжки ведут к трофическим, неврологическим и сосудистым нарушениям.

В.С. Прокоповичем (1970) предложено разделение врождённых перетяжек по следующим принципам [3]:

- по форме — циркулярные, полуциркулярные, косые и спиралеобразные;
- по степени вовлечения тканей — поверхностные и глубокие;
- по тяжести поражения — простые и осложнённые.

Наличие амниотических перетяжек нередко приводит к формированию у плода причудливых множественных врождённых пороков развития. Формируются множественные пороки развития в виде незаращения верхней губы и неба, деформации носа, анофтальмии, микрофтальмии, гипертелоризма, страбизма, колобомы радужки, птоза, обструкции слезной железы. В тяжёлых случаях возможна декапитация плода, формирование цефалоцеле, анэнцефалии, множественных контрактур суставов, эквино-варусной и плоско-вальгусной деформации стопы, косолапости, косорукости [1,3,4]. Hermann и Oritz в 1974 г. предложили акронимическое название АДАМ-комплекс (амниотические деформации, адгезии, мутиляции) из-за полиморфизма клинических проявлений в качестве синонима этого синдрома [2].

Иногда амниотические перетяжки приводят к сдавлению петель пуповины, способствуя образованию на ней ложных и истинных узлов. Поэтому у плодов возрастает риск развития ante- и интранатальной гипоксии и гибели плода [5,10]. При разрыве амниона, долгого подтекания околоплодных вод и развития маловодия, возможны дополни-

тельные осложнения (гипоплазия легких, дыхательная недостаточность).

При ультразвуковой диагностике на ранних стадиях беременности амниотические перетяжки обнаружить сложно, так как они очень тонкие [4]. Чаще эта патология устанавливается косвенно по набухшим, увеличенным из-за вдавлений конечностям в сочетании с наличием маловодия или уменьшения подвижности плода [2]. В последние годы предложен новый критерий диагностики, а именно увеличение толщины воротникового пространства плода. Считают, что расширение воротникового пространства может быть связано с нарушением портального кровообращения при пороках передней брюшной стенки или с циркуляторными расстройствами в организме плода при амниотических перетяжках [2].

Если появляется подозрение, что имеются амниотические тяжи, то необходимы дальнейшие более сложные обследования (3D УЗИ, МРТ, эхокардиограмма эмбриона) для определения серьёзности ситуации. Окончательный диагноз ставится после осмотра последа, в котором обнаруживаются беспорядочные амниотические нити или обрывки амниона, свёрнутые у места прикрепления пуповины [11].

Если амниотические тяжи не связаны с поверхностью кожи плода, то возможно хирургическое высвобождение конечностей плода от них. Впервые такая успешная попытка освобождения конечностей плода от амниотических тяжей при фетоскопии была описана R. Quintero и соавт. в 1997 г. [12]. Выделяется группа пороков плода, плаценты и пуповины, которые вызывают значительные, необратимые нарушения развития, что затрудняет хирургическое лечение ребёнка после рождения. В таких случаях требуется проведение вмешательства уже во внутриутробном периоде. В последние годы хирургическое вмешательство во время беременности выполняется при выявлении фатальных аномалий, когда имеется очень высокий риск антенатальной и ранней неонатальной гибели плода. В этих случаях амниотический тяж пересекается с помощью ножниц под контролем эндоскопии [6, 2]. Деформации конечностей при амниотических перетяжках подвергаются хирургическому лечению в несколько этапов. Хорошо себя зарекомендовал метод предварительного иссечения амниотических перетяжек и пластики местных тканей по Лимбергу с последующим этапным лечением деформации стоп [3].

Прогноз зависит от тяжести и количества аномалий и возникших осложнений после перенесённой асфиксии. Наиболее тяжёлые формы заболевания летальны. Лечение последствий внутриутробной гипоксии и пороков развития, обусловленных данной патологией, занимаются также многие узкие специалисты (неврологи, ортопеды, хирурги, офтальмологи).

#### Клиническое наблюдение

Мальчик родился от матери 23 лет (документовед) и отца 24 лет (военнослужащий), вредные привычки у родителей отсутствуют. Женщина во время беременности наблюдалась в женской консультации республики Крым (г. Евпатория). Беременность I, осложнённая угрозой прерывания в 6 недель (стац.лечение), анемией во II половине гестации.

Роды I, естественным путём, в сроке гестации 40-41 неделя. Ребёнок родился с массой 2700 г, длиной 42 см,

оценкой по шкале Апгар 8 баллов. После рождения выявлены врождённые пороки развития конечностей: отсутствие левой нижней конечности на уровне нижней трети бедра, отсутствие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра, с мягкими образованиями 3-4 см в дистальных отделах недоразвитых конечностей, сращение III-IV пальцев левой кисти с одной общей ногтевой пластиной.

Поступил в ОПН на 5-е сутки жизни. При осмотре в отделении состояние ребёнка средней тяжести, соматический статус без особенностей. Неврологический статус: активен, черепно-мозговые нервы без патологии, мышечный тонус в верхних конечностях дистоничен, сухожильные рефлексы с верхних конечностей вызываются, живые.

Ребёнку было проведено следующее обследование:

✓ ОАК, ОАМ, биохимические параметры — без патологии.

- ✓ Бактериологическое исследование — микроорганизмов не выявлено
- ✓ УЗИ внутренних органов, ЭхоКГ — патологии не выявлено.
- ✓ Хромосомный анализ — кариотип 46 XY.
- ✓ НСГ: боковые желудочки S:D=3,0;2,5 мм, ширина III желудочка — 2,8мм; полость прозрачной перегородки — 2,8мм; большая цистерна мозга- 3,7мм, повышена эхогенность в области переднего рога, тела и заднего рога бокового желудочка; V.gall. — 4,0см/с. Заключение: гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга. Венозный отток не затруднен.
- ✓ Рентгенограмма нижних конечностей и левой верхней конечности (см. ниже).
- ✓ Окулист: ангиопатия сетчатки I степени обоих глаз.



Рисунок 1. Множественные врождённые пороки развития конечностей: рудиментарные нижние конечности, синдактилия II-IV пальцев левой кисти.

Figure 1. Multiple congenital malformations of the limbs: rudimentary inferior details, syndactyly II-IV fingers of the left hand.



Рисунок 2. Рентгенограмма нижних конечностей, левого предплечья, левой кисти в двух проекциях: отсутствие визуализации костей правой нижней конечности (акромелия), костей голени и стопы левой конечности, двух пястных костей, дефект пальцев левой кисти.

Figure 2. Radiograph of the lower limbs, left forearm, left hand in two projects: no visualization of the bones of the right lower extremity (acroamelia), bones of the leg and foot of the left extremity, two metacarpal bones, defect of the fingers of the left hand.

Генетик: аплазия больше и малоберцовых костей и аплазия стоп, дефект развития кисти левой руки, аплазия пальцев, синдактилия. Синдром множественных амниотических перетяжек.

- ✓ Невролог: ишемия мозга лёгкой степени, острый период, вегетативные расстройства.
- ✓ Детский ортопед: синдром множественных амниотических перетяжек. Врождённые пороки развития конечностей: отсутствие костей правой нижней конечности (акромелия), костей голени и стопы левой конечности, двух пястных костей, дефект пальцев левой кисти. Синдактилия левой кисти.

На основании клиничко-лабораторного исследования ребёнку был поставлен основной клинический диагноз: Другие уточнённые врождённые костно-мышечные деформации (синдром множественных амниотических перетяжек, отсутствие костей правой нижней конечности

(акромелия), костей голени и стопы левой конечности, двух пястных костей, дефект пальцев левой кисти, синдактилия левой кисти).

Сопутствующий диагноз: Ишемия мозга лёгкой степени, острый период, вегетативные расстройства. Другие врождённые аномалии сердечной перегородки: открытое овальное окно.

При выписке ребёнка в неврологическом статусе положительная динамика. Выписан из ОПН НИИАП с рекомендацией поступления в детское ортопедическое отделение ОДБ.

Особенностью данного случая является позднее выявление множественных пороков развития у ребёнка при своевременном наблюдении беременной женщины в женской консультации с проведением ультразвуковой диагностики.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Курбанов У.А., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., Джононов Д.Д. Новый способ хирургического лечения синдрома амниотических перетяжек // *Вестник Авиценны*. - 2013. - № 4 (57). - С. 7-13.
2. Новикова И.В., Венчикова Н.А., Лиштван Л.М., Плевако Т.А., Тарлецкая О.А., Ковалева С.И. и др. Диагностика АДАМ-комплекса в I триместре беременности: эхографические и патоморфологические признаки // *Пренатальная диагностика*. - 2015. - Т. 14. № 4 - С. 285-294.
3. Худоян А. К., Баушев М. А., Вавилов М.А., Громов И.В. Тактика лечения врождённых деформаций стоп, ассоциированных с синдромом амниотических перетяжек // *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. — 2018. - № 1. - С. 47-51.
4. Комарова И.В., Иванова Е.Н. Случай ранней пренатальной диагностики синдрома амниотических перетяжек // *Пренатальная диагностика*. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 252-254.
5. Patra S., Biswas B., Patra R. Constriction of the Umbilical Cord by an Amniotic Band Leading to Fetal Demise // *J. Obstet Gynaecol India*. - 2015. - Vol. 65, N 3. - P. 196-198.
6. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Внутриутробная хирургия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2003. - Т. 2- № 3. - С. 30-36.
7. Айламазян Э. К. *Акушерство*. Учебник. 9-е издание. - М.: «Геотар-Медиа»; 2015.
8. Газазян М.Г., Стребкова Е.Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного // *Здоровье и образование в XXI веке. Журнал научных статей*. - 2016. - №12. - С. 83-86.
9. Бондаренко Н.Н., Андреева Е.Ю., Побойкина Т.А. Случай ранней пренатальной диагностики редукционных поражений конечностей // *Пренатальная диагностика*. - 2015. - Т. 14. № 2 - С. 160-162.
10. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. и др. Особенности постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у доношенных и недоношенных детей. // *Сборник XXXI Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины»*. - М. 2014. - №11. - С.30-36
11. Padmanabhan L.D., Hamza Z.V., Thampi M.V., Nampoothiri S. Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome // *Indian J Radiol Imaging*. - 2016. - Jan-Mar; 26(1). - P. 63-66.

## REFERENCES

1. Kurbanov UA, Davlatov AA, Dzhano bilova SM, Dzhononov DD. New method of surgical treatment of amniotic constriction syndrome. *Avicenna Bulletin*. 2013;4(57):7-13. (in Russ.)
2. Novikova IV, Venchikova NA, Lishtvan LM, Plevako TA, Tarletskaia OA, Kovaleva SI et al. Diagnostics of the ADAM-complex in the first trimester of pregnancy: echographic and pathological signs. *Prenatal diagnosis*. 2015;14(4):285-294. (in Russ.)
3. Khudoyan AK, Baushev MA, Vavilov MA, Gromov IV. Tactics of treatment of congenital deformities of feet associated with amniotic constriction syndrome. *Bulletin of the Ural State Medical University*. 2018;1:47-51. (in Russ.)
4. Komarova IV, Ivanova EN. The case of early prenatal diagnosis of amniotic hauling syndrome. *Prenatal diagnosis*. 2011;10(3):252-254. (in Russ.)
5. Patra S, Biswas B, Patra R. Constriction of the Umbilical Cord by an Amniotic Band Leading to Fetal Demise. *J. Obstet Gynaecol India*. 2015;65(3):196-198.
6. Strizhakov AN, Ignatko IV. Intrauterine surgery. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2003;2(3):30-36. (in Russ.)
7. Aylamazyan EK. *Obstetrics*. Textbook. 9-th edition. M. Geotar-Media; 2015. (in Russ.)
8. Gazazyan MG, Strebkova ED. Risk factors for the implementation of intrauterine infection in the newborn. *Health and education in the XXI century. Journal of scientific articles*. 2016;12:83-86. (in Russ.)
9. Bondarenko NN, Andreeva EYu, Poboikina TA. The case of early prenatal diagnosis of reduction lesions of the extremities. *Prenatal Diagnostics*. 2015;14(2):160-162. (in Russ.)
10. Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B. et al. Features of posthypoxic syndrome of maladaptation of the cardiovascular system (SD cardiovascular system) in full-term and premature babies. *Collection of the XXXI International Correspondence Scientific-Practical Conference "Scientific Discussion: Questions of Medicine"*. 2014;11:30-36. (in Russ.)
11. Padmanabhan LD, Hamza ZV, Thampi MV, Nampoothiri S. Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26(1):63-66.
12. Javadian P, Shamsirsaz AA, Haeri S, Ruano R, Ramin SM, Cass D. et alt. Belfort Perinatal outcome after fe-

12. Javadian P, Shamshirsaz A.A., Haeri S., Ruano R., Ramin S.M., Cass D. et al. Belfort Perinatal outcome after fetoscopic release of amniotic bands: a single-center experience and review of the literature // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013 – Oct. – Vol. 42, N 4– P. 449-455.

toscopic release of amniotic bands: a single-center experience and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):449-455.

#### Информация об авторах

**Лебеденко Александр Анатольевич**, д.м.н., проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАП), заведующий кафедрой детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Афонин Александр Алексеевич**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Козырева Татьяна Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Монат Любовь Игоревна**, врач отделения патологии новорождённых и недоношенных детей НИИАП, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

#### Information about the authors

**Alexander A. Lebedenko**, Vice-Rector for Obstetrics and Pediatrics (Director of the), Head of the Department of Pediatric Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Alexander A. Afonin**, Doctor of Medical Sciences, Professor, deputy Director for Research NIAP, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Tatyana B. Kozyreva**, Candidate of Medical Sciences, Dosent of the Department of Children's Diseases No. 2 , Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Lyubov I. Monat**, doctor of the department of pathology of newborns and premature babies NIAP, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 15.03.2019

Принято к печати / Accepted: 18.04.2019

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 617-089.844

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-71-76

## Экспериментальный метод замещения костно-хрящевых дефектов суставов (ранние результаты)

Г.А. Айрапетов<sup>1</sup>, Н.В. Загородний<sup>2</sup>, А.А. Воротников<sup>1</sup><sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**Цель:** разработать и предложить оригинальный метод лечения костно-хрящевых дефектов гиалинового хряща на примере коленного сустава. **Материалы и методы:** проспективное исследование проводилось на экспериментальных животных (овцы) в количестве 30 особей, возраст которых составил от 1 года до 3.5 лет, вес от 18 до 28 кг. Все особи разделены на 3 репрезентативные группы по 10 особей в зависимости от метода восполнения дефекта сустава. Во всех группах выполнялся полнослойный дефект гиалинового хряща с захватом поверхностной части субхондральной кости диаметром 4.5 мм по внутренней поверхности мыщелка бедра, несущей нагрузку и замещался различными способами. Выделенные костно-хрящевые фрагменты исследовали визуально, оценивая характер краёв дефекта суставного хряща, состояние его кровенаполнения, глубину дефекта, степень закрытия дефекта формирующимся фиброзно-хрящевым слоем. Область дефекта субхондральной пластинки изучали морфологически с использованием световой микроскопии. **Результаты:** результаты в группе без замещения дефекта сопоставимы с аналогичными исследованиями других авторов, что свидетельствует о невозможности организма самостоятельно восполнить имеющийся костно-хрящевой дефект. Наилучшие результаты показаны в третьей группе, где костно-хрящевой дефект практически полностью заместился макроскопически, а микроскопически удалось проследить архитектуру новообразованной гиалиновоподобной ткани, что свидетельствует о хороших ранних результатах применения описываемой методики. **Выводы:** Предложенный оригинальный метод лечения костно-хрящевых дефектов коленного сустава позволил получить хорошие результаты в ранние сроки. Необходимо дальнейшее наблюдение за поведением регенерата во всех экспериментальных группах.

**Ключевые слова:** костно-хрящевой дефект, мембрана для регенерации, эксперимент

**Для цитирования:** Айрапетов Г.А., Загородний Н.В., Воротников А.А. Экспериментальный метод замещения костно-хрящевых дефектов суставов (ранние результаты). *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):71-76. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-71-76

**Контактное лицо:** Георгий Александрович Айрапетов, AirapetovGA@yandex.ru.

## Experimental method replacement of the osteo-chondral defects of the large joints (first results)

G.A. Airapetov<sup>1</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>2</sup>, A.A. Vorotnikov<sup>1</sup><sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia<sup>2</sup>RUDN University, Moscow, Russia

**Objective:** to develop and offer an original method of treatment of bone and cartilage defects of hyaline cartilage on the example of the knee joint. **Materials and Methods:** a prospective study conducted on experimental animals (sheep) in an amount of 30 individuals, whose age was from 1.5 to 3 years, weight was from 20 to 30 kg. All individuals divided into 3 representative groups of 10 individuals, depending on the method of replenishment of the joint defect. In all groups, a full-thickness defect of the articular cartilage performed to a subchondral bone 4.5 mm in diameter on the loaded surface of the inner condyle of the thigh. Distinct bone-cartilage fragments examined visually, evaluating the nature of the edges of the articular cartilage defect, the condition of its blood filling, the depth of the defect, the degree of closure of the defect by the emerging fibrous-cartilaginous layer. The area of the defect of the subchondral plate studied morphologically using light microscopy. **Results:** The best results are shown in group 3, where the bone-cartilaginous defects are practically fully replaced macroscopically and microscopically managed to trace the architectonics of the newly formed hyaline-like tissue, which indicates good early results of the application of the described method. **Conclusions:** the proposed original method of treatment of bone and cartilage defects of the knee joint allowed to get good results in the early stages. It is necessary to further observe the behavior of the regenerate in all experimental groups.

**Keywords:** osteo-chondral defects, membrane for regeneration, experiment.

**For citation:** Airapetov G.A., Zagorodniy N.V., Vorotnikov A.A. Experimental method replacement of the osteo-chondral defects of the large joints (first results). *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):71-76. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-71-76

**Corresponding author:** Georgiyi A. Airapetov, AirapetovGA@yandex.ru..

## Введение

Одной из наиболее актуальных проблем в травматологии и ортопедии является лечение пациентов с повреждением хряща крупных суставов. Более половины обращений к врачу травматологу-ортопеду в поликлинике связаны с болевым синдромом в суставах [1,2]. Результаты 30 тыс. артроскопических операций коленного сустава показали, что в 62 % определяется хондромалиция гиалинового хряща [3]. Регулярно предлагаются новые методы хирургического лечения патологии крупных суставов, чего не скажешь о консервативных методиках [4-6]. Все больше внедряются методики, стимулирующие регенерацию и восстановление гиалинового хряща [7-10].

Регенерация гиалинового хряща имеет длинную историю. Ранние методики сводились к выполнению трансплантации сустава. Многие методики, которые являются актуальными сегодня, исходят из предложенной Pridie методики туннелизации [11], которую позже продолжил Ficat под названием спонгиозация. Методика включает в себя удаление разволокнившегося гиалинового хряща для обеспечения поступления стволовых клеток из губчатой кости в сустав и последующей дифференцировки их. Goss и соавт. позже разработали метод аллотрансплантации костно-хрящевых блоков [12].

**Цель исследования** — разработать и предложить оригинальный метод лечения костно-хрящевых дефектов гиалинового хряща на примере коленного сустава.

## Материалы и методы

Перспективное исследование проводилось на экспериментальных животных (овцы) в количестве 30 особей, возраст которых составил от 1 года до 3,5 лет, вес от 18 до 28 кг. Выбор данного вида экспериментальных животных обусловлен сопоставимым размером сустава и анатомического строения животного с человеческим, который позволяет воссоздать острый дефект и оценить его поведение под воздействием определенных факторов, а хондроциты баранов очень близки по своим свойствам человеческим. Все особи разделены на 3 группы по 10 особей в зависимости от метода восполнения дефекта сустава. Во всех группах выполнялся полнослойный дефект гиалинового хряща с захватом поверхностной части субхондральной кости диаметром 4,5 мм по внутренней поверхности мышечка бедра, несущей нагрузку и замещался различными способами. В первую группу включены 10 овец (20 суставов), которым дефект левого сустава не замещался, правого замещался внеклеточным коллагеновым матриксом (ВКМ), во вторую группу включены

10 овец (20 суставов), которым дефект левого сустава не замещался, правого замещался ВКМ и под нее вводилась плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), в 3 группу включены 10 овец (20 суставов), которым дефект левого сустава не замещался, правого замещался ВКМ, вводилась PRP и измельченный гиалиновый хрящ из ненагружаемой поверхности сустава.

Для анестезии использовали 0,5 мл 2 % раствора Рометара.

Хирургические манипуляции выполнялись в асептических условиях, после стрижки нижней трети бедра и верхней трети голени овцы. Зона хирургического доступа многократно обрабатывалась антисептиком. Положение овцы на боку. Одна из конечностей фиксировалась к операционному столу, вторая конечность, на которой выполнялась хирургия, фиксировалась в сгибании, что обеспечивало возможность выявить такие ориентиры, как мышечки большой берцовой кости, собственную связку надколенника и сам надколенник. Параллельно внутренней поверхности собственной связки надколенника в проекции суставной щели выполнялся хирургический доступ длиной 4 см. Стоит отметить, что кожа в данной области достаточно податлива и позволяет смещать края раны в пределах до 2 см. Следующим этапом выполняли рассечение слабо выраженной подкожно-жировой клетчатки, тем самым обеспечивался доступ к капсуле сустава. При рассечении капсулы сустава возможно повреждение ветвей медиальной огибающей артерии, которые в области жирового тела образуют квадрат. В связи с этим в области жирового тела манипуляции необходимо выполнять с особой осторожностью. При повреждении сосудов, выполнялся гемостаз при помощи москита, который оставался на сосуде до ушивания раны. При разведении краев капсулы определялась суставная поверхность медиального мышечка бедра. Для визуализации нагружаемой поверхности внутреннего мышечка бедра выполняли максимально возможное сгибание сустава и резекцию части жирового тела. Следующим этапом наносили дефект диаметром 4,5 мм с захватом субхондральной кости при помощи бора для аутохондропластики (рис. 1). В завершении, выполняли послойное ушивание раны. Капсулу ушивали рассасывающимися швами нитью soft 4-0. Следом ушивали кожу и подкожно-жировую клетчатку узловыми швами.

Все овцы содержались в приспособленном для этого виварии, получали необходимое питание для полноценного существования. Животные давали полную нагрузку на конечность сразу после вмешательства.

Выделенные костно-хрящевые фрагменты исследовали визуально, оценивая характер краёв дефекта суставного хряща, состояние его кровенаполнения, глубину дефек-

та, степень закрытия дефекта формирующимся фибрино-хрящевым слоем. Область дефекта субхондральной пластинки изучали морфологически с использованием световой микроскопии.



**Рисунок 1. Полнослойный дефект нагружаемой поверхности коленного сустава овцы.**  
*Figure 1. Full-layer defect of the loaded surface of the knee joint of sheep.*

С целью изучения гистологии материал фиксировали формалином (10 %), затем выполняли декальцинацию костной ткани. Следующим этапом подготавливали материал для заливки в парафиновую среду "Histomix". Полученные в результате блоки обрабатывали на микротоме (LECA 3451 R) и окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и гематоксилином и эозином.

В данной статье представлены результаты, полученные в первой (контрольной) и третьей группах.

#### Результаты

В исследуемых группах отсутствовали гнойно-септические осложнения. Непосредственно после операции овцы приступали к ходьбе с полной нагрузкой.

Через месяц после формирования дефекта без замещения определялась «минус-ткань», состоящая 1/3-1/4 толщины сформированного дефекта с ровными гладкими краями; граница между новообразованной тканью и сохранившимся гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко (рис. 2).



**Рисунок 2. Макроскопическая картина в первой группе.**  
*Figure 2. Macroscopic result in I group.*

В группе с замещением дефекта коллагеновой мембраной, вводилась плазма, обогащенная тромбоцитами и измельченный гиалиновый хрящ из ненагружаемой

поверхности сустава, определялась «минус – ткань», состоящая 2/3 толщины сформированного дефекта с ровными гладкими краями; граница между новообразованной тканью и сохранившимся гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко (рис. 3).



**Рисунок 3. Макроскопическая картина в третьей группе.**  
*Figure 3. Macroscopic result in III group.*

Микроскопически через месяц после формирования дефекта без замещения на дне дефекта суставного хряща определяется тонкий, прерывистый слой новообразованного гиалиноподобного хряща. По периферии дефекта хрящевая ткань значительно большей толщины, нежели в ее дне, где толщина новообразованного хряща составляет 1/3-1/4 толщины сформированного дефекта (рис. 4).



**Рисунок 4. Микроскопическая картина в I группе.**  
*Figure 4. Microscopic result in I group.*

В группе с замещением дефекта коллагеновой мембраной, вводилась плазма, обогащенная тромбоцитами и измельченный гиалиновый хрящ из ненагружаемой поверхности сустава на дне дефекта суставного хряща, определяется более толстый, слой новообразованного гиалиноподобного хряща. По периферии дефекта хрящевая ткань значительно большей толщины, нежели в ее дне, где толщина новообразованного хряща составляет 2/3 толщины сформированного дефекта. Субхондральная кость и некоторые костные балки, которые располагались ближе к дефекту сформированы не на всем протяжении дна, то есть полноценность субхондральной кости восстановлена не полностью. Некоторые участки костных балок утолщены, расположены хаотично, а ме-

жучочное вещество определялось в большом количестве, неомогенного характера. (Рис. 5).

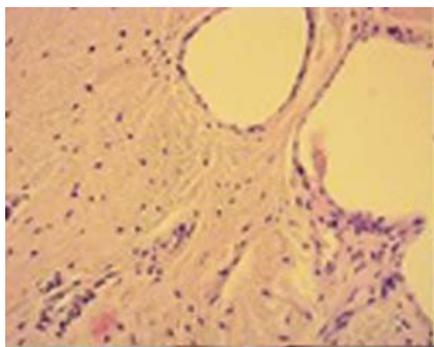


Рисунок 5. Микроскопическая картина в третьей группе.  
*Figure 5 Microscopic result in III group.*

### Обсуждение

Целесообразность пластики костно-хрящевых дефектов коленного сустава не подлежит сомнению [13,14]. Существует различное отношение к тому или иному методу пластики дефектов [15,16]. Некоторые авторы считают, что достаточно использовать положительный эффект артроскопического дебридмента за счет удаления существующего детрита [17]. Необходимо отметить, что положительный эффект данной процедуры нивелируется его скоротечностью. Безусловно дополнение артроскопического дебридмента микрофрактурированием позволяет улучшить полученные результаты и на сегодняшний день этот метод наиболее популярен в России ввиду простоты исполнения и дешевизны, однако необходимо отметить, что полученный регенерат неустойчив к нагрузкам и довольно быстро лизируется [18,10,19].

Близким к данному методу пластики относится трансплантация аутологичных хондроцитов (АСИ) и индуцированный матрицей аутогенный хондрогенез (АМИС).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Божокин М.С., Божкова С.А., Нетьлько Г.И. Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). // *Травматология и ортопедия России*. – 2016ю – Т.22, №3. – С.122-134. doi: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134
2. Белоусова Т.Е., Карпова Ж.Ю., Ковалева М.В. Влияние низкочастотной магнитосветотерапии на динамику электромиографических показателей в процессе медицинской реабилитации пациентов с сочетанной патологией позвоночника и крупных суставов. // *Современные технологии в медицине*. – 2011. – № 2. – С. 77–80.
3. Ежов М.Ю., Ежов И.Ю., Кашко А.К., Каюмов А.Ю., Зыкин А.А., Герасимов С.А. Нерешённые вопросы регенерации хрящевой и костной ткани (обзорно-аналитическая статья). // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – № 5. – С. 126-131.
4. Чичасова Н.В. Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе. // *Современная ревматология*. – 2010. – Т.4(4). – С.59-64. doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
5. Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? // *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(5):635-649. doi: 10.1517/14712598.2014.889677

Оба метода показывают хорошие результаты, однако в первом случае необходимо выполнять два оперативных вмешательства, а второй метод характеризуется очень высокой стоимостью процедуры [20-23].

Некоторые авторитетные специалисты считают, что мезенхимальные стволовые клетки могут сместить методики АСИ и АМИС. Однако, по мнению других авторов, высокая эффективность использования этой методики включает в себя ряд недостатков, которые связаны с вероятностью неконтролируемой экспрессии разнообразных генов в организме, которые могут иметь негативные последствия и высокой ценой методики [24-29].

В предложенном методе пластики костно-хрящевых дефектов используется не только внеклеточный коллагеновый матрикс, но и аутологичные ресурсы организма, такие как плазма, обогащенная тромбоцитами, и измельченный аутохрящ. Полученные результаты в группе без замещения дефекта сопоставимы с аналогичными исследованиями других авторов, что свидетельствует о невозможности организма самостоятельно восполнить имеющийся дефект. Наилучшие результаты показаны в третьей группе, где костно-хрящевой дефект практически полностью заместился макроскопически, а микроскопически удалось проследить архитектуру новообразованной гиалиновоподобной ткани, что свидетельствует о хороших ранних результатах применения описываемой методики.

### Заключение

Применение предложенного оригинального метода пластики костно-хрящевых дефектов коленного сустава показал хорошие макро- и микроскопические результаты уже через 1 месяц. Необходимо дальнейшее наблюдение за поведением регенерата.

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

### REFERENCES

1. Bozhokin MS, Bozhkova SA, Netylko GI. Possibilities of current cellular technologies for articular cartilage repair (analytical review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(3):122-134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134>
2. Belousova TE, Karpova ZhY, Kovalyova MV. The Influence of Low-frequency Magnetophototherapy on the Dynamics of Electromyographic Indexes in the Rehabilitation of Patients with Combined Pathology of the Spine and Major Joints. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2011;(2):77–80 (In Russ)
3. Yezhov MY, Yezhov IY, Kashko AK, Kayumov AY, Zykin AA, Gerasimov SA. Unresolved issues of the cartilage and the bone regeneration (review). *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015;(5):126-131. (In Russ)
4. Chichasova N.V. Clinical rationale for the use of various teraflex formulations in osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):59-64. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
5. Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(5):635-649. doi: 10.1517/14712598.2014.889677
6. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen

- pert Opin Biol Ther.* - 2014. - N. 14(5). - P. 635-649 doi: 10.1517/14712598.2014.889677
6. Chang K.V., Hung C.Y., Aliwarga F., Wang T.G., Han D.S., Chen W.S. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. // *Arch Phys Med Rehabil.* - 2014. - N. 95(3). - P. 562-575. doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.006
  7. Dhollander A., Moens K., Van der Maas J., Verdonk P., Almqvist K.F., Victor J. Treatment of Patellofemoral Cartilage Defects in the Knee by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC). // *ActaOrthop. Belg.* - 2014. - T. 80. - P. 251-259.
  8. Тепляшин А.С., Шарифуллина С.З., Чупикова Н.И., Сеппишвили Р.И. Перспективы использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей. // *Аллергология и иммунология.* - 2015. - Т. 16. № 1. - С. 138-148.
  9. Козадаев М.Н. Применение матриц на основе поликапролактона для стимуляции регенерации суставного хряща в условиях эксперимента. // *Теоретические и прикладные аспекты современной науки.* - 2014. - № 3-2. - С. 128-130.
  10. Ulstein S., Årøen A., Røtterud J.H., Løken S., Engebretsen L., Heir S. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* - 2014. - V.22(6). - P.1207-15. doi: 10.1007/s00167-014-2843-6
  11. Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. // *J Bone Joint Surg Am.* - 1959. - T. 41. - P. 618-619.
  12. Gross A.E., Langer F., Hout J., Pritzker K., Friedlaender G. Allograft transplantation of partial joints in the treatment of osteoarthritis of the knee. // *Transplant Proc.* - 1976. - T. 8. - P. 129-132.
  13. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Ступина Т.А., Степанов М.А. Экспериментальные аспекты изучения репаративной регенерации суставного хряща в условиях туннелирования субхондральной зоны с введением аутологичного костного мозга. // *Гений ортопедии.* - 2010. - Т. 2. - P. 5-10.
  14. Советников Н.Н., Кальсин В.А., Конопляников М.А., Муханов В.В. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности. // *Клиническая практика.* - 2013. - №1. - С.52-66
  15. Caron M.M., Emans P.J., Coolsen M.M., Voss L., Surtel D.A., et al. Redifferentiation of dedifferentiated human articular chondrocytes: comparison of 2D and 3D cultures. // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2012. - T. 20(10). - P. 1170-1178. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.016
  16. Kim Y.S., Choi Y.J., Lee S.W., Kwon O.R., Suh D.S., et al. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study. // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2016. - T. 24 - P. 237-45. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.009
  17. Steadman J.R., Briggs K.K., Rodrigo J.J., Kocher M.S., Gill T.J., Rodkey W.G. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. // *Arthroscopy.* - 2003. - T. 19. - P. 477-484. doi: 10.1053/jars.2003.50112
  18. Kreuz P.C., Erggelet C., Steinwachs M.R., Krause S.J., Lahm A., et al. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? // *Arthroscopy.* - 2006. - T.22. - P. 1180- 1186. Doi: 10.1016/j.arthro.2006.06.020
  19. Knutsen G., Engebretsen L., Ludvigsen T.C., Drogset J.O., Grøntvedt T., et al. Autologous chondrocyte implantation WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3):562-575. doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.006
  7. Dhollander A, Moens K, Van der Maas J, Verdonk P, Almqvist KF, Victor J. Treatment of Patellofemoral Cartilage Defects in the Knee by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC). *ActaOrthop. Belg.* 2014;80(2):251-9.
  8. Teplyashin AS, Sharifullina SZ, Chupikova NI, Sepiashvili RI. The perspective of use of multipotent mesenchymal stromal cells isolated from bone marrow and adipose tissue in regulation of regeneration of bone and cartilage tissues. *Allergologiya i immunologiya.* 2015;16(1):138-148. (in Russ.)
  9. Kozadaev MN. Primeneniye matrits na osnove polikaprolaktona dlya stimulyatsii regeneratsii sustavnogo khryashcha v usloviyakh eksperimenta. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoi nauki.* 2014;3-2:128-130. (In Russ)
  10. Ulstein S, Årøen A, Røtterud JH, Løken S, Engebretsen L, Heir S. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(6):1207-15. doi: 10.1007/s00167-014-2843-6
  11. Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Am.* 1959;41:618-619.
  12. Gross AE, Langer F, Hout J, Pritzker K, Friedlaender G. Allograft transplantation of partial joints in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Transplant Proc.* 1976;8(2 Suppl 1):129-32.
  13. Shevtsov VI, Makushin VD, Stupina TA, Stepanov MA. The experimental aspects of studying articular cartilage reparative regeneration under subchondral zone tunneling with autologous bone marrow infusion. *Genii ortopedii.* 2010;2:5-10. (in Russ.)
  14. Sovetnikov NN, Kal'sin VA, Konoplyannikov MA, Mukhanov VV. Cell technologies and tissue engineering in the treatment of articular chondral defects. *Klinicheskaya praktika.* 2013;1:52-66. (In Russ)
  15. Caron MM, Emans PJ, Coolsen MM, Voss L, Surtel DA, et al. Redifferentiation of dedifferentiated human articular chondrocytes: comparison of 2D and 3D cultures. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(10):1170-1178. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.016
  16. Kim YS, Choi YJ, Lee SW, Kwon OR, Suh DS, et al. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:237-45. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.009
  17. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy.* 2003;19:477-484. doi: 10.1053/jars.2003.50112
  18. Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, et al. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy.* 2006;22:1180- 1186. doi: 10.1016/j.arthro.2006.06.020
  19. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, et al. Autologous chondrocyte implantation
  20. Jacobi M, Villa V, Magnussen RA, Neyret P. MACI – a new era? *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2011;3:10.
  21. Khan WS, Johnson, DS, Hardingham, DS. The Potential Use of Stem Cells for Knee. *Articular Cartilage Repair Knee.* 2010;17(6):369-74.

- compared with microfracture in the knee: a randomized trial. // *J Bone Joint Surg Am.* - 2004. - Т. 86. - P. 455-464. doi: 10.4172/2167-0870.1000e106
20. Jacobi M., Villa V., Magnussen R.A., Neyret P. MACI – a new era? // *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* - 2011. - Т.3. - P. 10.
21. Khan WS, Johnson DS, Hardingham DS. The Potential Use of Stem Cells for Knee // *Articular Cartilage Repair Knee.* - 2010. - Т.17(6). - P. 369-74.
22. Zeifang F, Oberle D, Nierhoff C., Richter W., Moradi B., Schmitt H. Autologous chondrocyte implantation using the original periosteum-cover technique versus matrix-associated autologous chondrocyte implantation: a randomised clinical trial. // *Am J Sports Med.* - 2010. - Т. 38(5). - P. 924-933. doi: 10.1016/s0276-1092(10)79804-7
23. Welsch G.H., Mamisch T.C., Zak L., Blanke M., Olk A., et al. Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results. // *Am J Sports Med.* - 2010. - Т. 38(5) - P. 934-942. doi: 10.1177/0363546509354971
24. Mafi P, Hindocha S., Mafi R., Griffin M., Khan W.S. Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells Applicable for Musculoskeletal Applications- A Systematic Review of the Literature. // *Open Orthop J.* - 2011. - Т.5. - P. 238-244. doi: 10.2174/1874325001105010242
25. Zhai L.J., Zhao K.Q., Wang Z.Q., Feng Y., Xing S.C. Mesenchymal stem cells display different gene expression profiles compared to hyaline and elastic chondrocytes. // *Int J ClinExp Med.* - 2015. - № 1. - P. 5-11.
26. Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells as a tool for joint repair in rheumatoid arthritis. // *ClinExpRheumatol.* - 2015. - Т. 33. - P. 58-62
27. Shin YS, Yoon JR, Kim HS, Lee SH. Intra-Articular Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Leading to Better Clinical Outcomes without Difference in MRI Outcomes from Baseline in Patients with Knee Osteoarthritis. // *Knee Surg Relat Res.* - 2018. - V.30(3). - P.206-214. doi: 10.5792/ksrr.17.201
28. Koh Y.G., Kwon O.R., Kim Y.S., Choi Y.J., Tak D.H. Adipose-derived mesenchymal stem cells with microfracture versus microfracture alone: 2-year follow-up of a prospective randomized trial. // *Arthroscopy.* - 2016. - Т. 32. - P. 97-109. doi: 10.1016/j.arthro.2015.09.010
29. Tan Q., Lui P.P., Rui Y.F. Effect of In Vitro Passaging on the Stem Cell-Related Properties of Tendon-Derived Stem Cells- Implications in Tissue Engineering. // *Stem Cells Dev.* - 2011. - Т. 12. - P. 113-116. doi: 10.1089/scd.2011.0160
22. Zeifang F, Oberle D, Nierhoff C, Richter W, Moradi B, Schmitt H. Autologous chondrocyte implantation using the original periosteum-cover technique versus matrix associated autologous chondrocyte implantation: a randomised clinical trial. // *Am J Sports Med.* 2010;38(5):924-933. doi: 10.1016/s0276-1092(10)79804-7
23. Welsch GH, Mamisch TC, Zak L, Blanke M, Olk A, et al. Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results. // *Am J Sports Med.* 2010;38(5):934-942. doi: 10.1177/0363546509354971
24. Mafi P, Hindocha S, Mafi R, Griffin M, Khan WS. Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells Applicable for Musculoskeletal Applications- A Systematic Review of the Literature. // *Open Orthop J.* 2011;5:238-244. doi: 10.2174/1874325001105010242
25. Zhai LJ, Zhao KQ, Wang ZQ, Feng Y, Xing SC. Mesenchymal stem cells display different gene expression profiles compared to hyaline and elastic chondrocytes. // *Int J ClinExp Med.* 2015;1:5-11.
26. Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells as a tool for joint repair in rheumatoid arthritis. // *ClinExpRheumatol.* 2015;33:58-62
27. Shin YS, Yoon JR, Kim HS, Lee SH. Intra-Articular Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Leading to Better Clinical Outcomes without Difference in MRI Outcomes from Baseline in Patients with Knee Osteoarthritis. // *Knee Surg Relat Res.* 2018;30(3):206-214. doi: 10.5792/ksrr.17.201
28. Koh YG, Kwon OR, Kim YS, Choi YJ, Tak DH. Adipose-derived mesenchymal stem cells with microfracture versus microfracture alone: 2-year follow-up of a prospective randomized trial. // *Arthroscopy.* 2016;32:97-109. doi: 10.1016/j.arthro.2015.09.010
29. Tan Q, Lui PP, Rui YF. Effect of In Vitro Passaging on the Stem Cell-Related Properties of Tendon-Derived Stem Cells- Implications in Tissue Engineering. // *Stem Cells Dev.* 2011;12:113-116. doi: 10.1089/scd.2011.0160

#### Информация об авторах

**Георгий Александрович Айрапетов**, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. E-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

**Николай Васильевич Загородний**, член-корр. РАН, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

**Александр Анатольевич Воротников**, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

Получено / Received: 16.01.2019

Принято к печати / Accepted: 8.04.2019

#### Information about the authors

**Georgii A. Airapetov**, PhD, docent of department of traumatology and orthopedics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

**Nikolay V. Zagorodniy**, head of department of traumatology and orthopedics, RUDN University, Moscow, Russia.

**Alexandr A. Vorotnikov**, head of department of traumatology and orthopedics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 614.4:061.6:(470.61)

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-77-82

## Ростовский-на-Дону противочумный институт – 85 лет на страже эпидемиологического благополучия страны

С.В. Титова, И.А. Щипелева, Е.И. Марковская, О.Ф. Кретенчук, О.С. Чемисова, Л.П. Алексеева

*Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия*

В 2019 г. исполняется 85 лет со дня основания Ростовского-на-Дону противочумного института. В статье в историческом аспекте представлена информация о становлении противочумной службы на юге России, начиная с 1912 г. Описаны основные вехи развития института с 1934 г. до сегодняшнего дня. Указаны первостепенные глобальные задачи по борьбе с особо опасными инфекциями, возложенные на институт руководством страны. Отражены наиболее значимые достижения учёных института в деле обеспечения эпидемиологического благополучия страны.

**Ключевые слова:** противочумный институт, история, достижения, холера, чума, туляремия, особо опасные инфекции.

**Для цитирования:** Титова С.В., Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кретенчук О.Ф., Чемисова О.С., Алексеева Л.П. Ростовский-на-Дону противочумный институт – 85 лет на страже эпидемиологического благополучия страны. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):77-82. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-77-82.

**Контактное лицо:** Ирина Александровна Щипелева, shipeleva.irina@yandex.ru.

## Rostov-on-Don anti-plague institute – 85 years is on guard for epidemiological well-being of the country

S.V. Titova, I.A. Schipeleva, E.I. Markovskaya, O.F. Kretenchuk, O.S. Chemisova, L.P. Alekseeva

*Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia*

In 2019 Rostov-on-Don anti-plague institute celebrates its 85th anniversary since it was founded. The article represents information about the development of the anti-plague service in southern Russia, since 1912. Here we describe the main milestones in the institute development during the period from 1934 year until now. The article indicates primary global tasks for highly infectious disease control, which were assigned on the institute by the establishment of the country. The article is concerned with the most significant achievements in epidemiological surveillance of the country well-being, that were reached by the scientists of the institute.

**Key words:** anti-plague institute, history, achievements, cholera, plague, tularemia, highly infectious disease.

**For citation:** Titova S.V., Schipeleva I.A., Markovskaya E.I., Kretenchuk O.F., Chemisova O.S., Alekseeva L.P. Rostov-on-Don anti-plague institute – 85 years is on guard for epidemiological well-being of the country. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):77-82. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-77-82

**Corresponding author:** Irina A. Schipeleva, shipeleva.irina@yandex.ru.

### Введение

**В** 2019 г. исполняется 85 лет со дня основания Ростовского-на-Дону противочумного института.

На юге России противочумная система начинает свое существование с 1912 г., когда в чумном очаге Северо-Западного Прикаспия в с. Заветном была открыта противочумная лаборатория. На первых этапах становления Советской власти перед органами здравоохранения юга России была поставлена задача: обеспечение безопасности в отношении чумы для населения, проживающего на террито-

рии очага Северо-Западного Прикаспия. В начале тридцатых годов были организованы и командированы сезонные эпидотряды; затем в 1927 г. была развернута лаборатория в селе Ремонтном и создано противочумное отделение в Ростовском городском бактериологическом институте. В 1929 г. в г. Ростове-на-Дону открыта Краевая противочумная станция. В октябре 1934 г. в результате реорганизации Ростовского городского бактериологического института и Ростовской Краевой противочумной станции в Ростове был создан противочумный институт.

Основной первой целью института стала разработка и осуществление мероприятий по ликвидации очагов чумы

на территории Азово-Черноморского края и Северного Кавказа. Сотрудниками института были выполнены оригинальные исследования по эпизоотологии, эпидемиологии, патогенезу и иммуногенезу чумы и туляремии; было проведено эпизоотологическое обследование природных очагов опасных инфекций Северо-Западного Прикаспия, включавшего Ростовскую, Волгоградскую, Астраханскую области, Калмыцкие степи и др.

В 1940 г. Постановлением Совета народных комиссаров в качестве основных были определены следующие задачи института: научно-исследовательская работа; производство бактериологических препаратов; подготовка кадров для противочумных станций и отделений для отделов особо опасных инфекций санэпидстанций; научно-методическое руководство целым рядом учреждений (тридцать противочумных лабораторий, отделений и станций, расположенных в Ростовской, Астраханской, Сталинградской областях и в Ставропольском крае; отделы особо опасных инфекций Белорусской ССР, Молдавской ССР, Литовской ССР, Латвийской ССР, Эстонской ССР, Украинской ССР и сорок областных и краевых санэпидстанций западной и юго-западной части РСФСР).

В военные годы, находясь в эвакуации в Калмыцкой АССР и Казахской ССР, специалисты института обеспечивали эпидемиологическое благополучие в войсках южного и других фронтов, в прифронтовой полосе и на освобожденных от оккупантов территориях. Специалистами института была организована ликвидация обширных эпидемических вспышек туляремии в Ростовской, Сталинградской и Астраханской областях. В 1942 г. в Поволжье была ликвидирована эпидемия холеры. В прифронтовой полосе Юга страны в 1941-1943 гг. была решена проблема, связанная с брюшным тифом.

Возвратившись из эвакуации в освобожденный Ростов, в апреле 1943 г. сотрудники института, не прекращая работ, направленных на решение основной задачи — окончательной ликвидации эпизоотии чумы в очаге Северо-Западного Прикаспия, круглосуточно работали над восстановлением института.

Интенсивная научно-исследовательская работа, направленная на изучение эпизоотологии чумы, экологии сусликов и способов их истребления, изучение биологии чумного микроба и его бактериофага, изучение патогенеза, клиники чумы и иммунитета к этой инфекции, была вознаграждена. Впервые в мире на огромной территории был подавлен природный очаг чумы, что обеспечило эпидемиологическое благополучие по чуме на многие годы. За работу по ликвидации очагов чумы в Северо-Западном Прикаспии девять сотрудников института были удостоены Сталинской премии.

В послевоенные годы сотрудниками института активно осуществлялись работы, направленные на решение проблемы бруцеллеза в стране. Были установлены клинико-эпидемиологические особенности бруцеллеза в очагах крупного и мелкого рогатого скота, обеспечено проведение специфической профилактики, осуществлено оздоровление хозяйств от бруцеллеза. Были разработаны и внедрены в практику новые методы и препараты для диагностики бруцеллеза, которые используются в лабораторной диагностике данной инфекции и в настоящее время [1].

Также в послевоенные годы институт возглавил работу в очагах туляремии в дельте Дона, в Волго-Уральском

междуречье, Волго-Ахтубинской пойме и на значительной части территории Юга Европейской части СССР. Были решены вопросы диагностики, лечения и профилактики туляремии.

В дальнейшем специалистами института была проведена оценка влияния на очаг туляремии в Ростовской области широкомасштабного антропогенного воздействия в 60-80-х гг., такого как распашка целинных степей, мелиоративные работы, насаждение полесозащитных лесных полос, создание крупных водохранилищ и пр. Результаты многолетнего экологического мониторинга свидетельствуют о наличии предпосылок для активизации эпизоотического процесса при туляремии. В ходе проведения эпизоотолого-эпидемиологической дифференциации Ростовской области по туляремии выделены основные типы туляремийных природных очагов и групп административных районов с различной степенью потенциальной эпидемической опасности. Создана и активно используется проблемно ориентированная база данных «Туляремия. Эпизоотия. Ростовская область».

Государственной премией были награждены специалисты института за разработку живой туляремийной вакцины и внедрение в практику массовой иммунизации населения в эндемичных по туляремии природных очагах.

В дальнейшем работа по иммунопрофилактике туляремии была продолжена. Глубокое изучение влияния ревакцинации живой туляремийной вакциной на показатели противотуляремийного иммунитета у людей позволило внести коррективы в сроки ревакцинации [2].

В 70-90-е гг. в институте проводились исследования по изучению экологических особенностей возбудителя сибирской язвы, оценке активности почвенных очагов сибирской язвы на территории Ростовской области, разрабатывались мероприятия по их санации. В последние годы после двадцатилетнего перерыва специалистами института было выполнено исследование «Сибирская язва в Ростовской области в современный период». Результатами проведенной работы стало издание Кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов с почвенными очагами в Ростовской области и регистрация геоинформационной системы «Сибирская язва. Ростовская область», содержащей сведения по сибирской язве за 132 года. Созданная ГИС позволяет анализировать распределение стационарно неблагополучных пунктов по типам почв, видам ландшафтов, выявлять закономерности распространения заболеваний сибирской язвой людей и животных, отслеживать динамику и тенденцию заболеваемости, проводить сравнительно-исторический анализ и др.

Одним из важных аспектов деятельности Ростовского-на-Дону противочумного института является изучение Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), лихорадки Западного Нила (ЛЗН) и других арбовирусных инфекций в Ростовской области. Специалистами института создана проблемно-ориентированная база данных «Крымская геморрагическая лихорадка. Эпизоотическое состояние природного очага. Ростовская область», с использованием которой разработан алгоритм оценки эпизоотического состояния природного очага при КГЛ. Проведено эпидемиологическое районирование Ростовской области по КГЛ и ЛЗН, выявлены территории риска. Предложен алгоритм эпидемиологической диагностики при КГЛ, ЛЗН и других арбовирусных инфекциях, включающий этапы предэпиде-

мической диагностики, типизацию эпидемического процесса и определение эпидемиологических типов заболеваемости. Впервые определены эпидемиологические типы заболеваемости при ЛЗН [3, 4].

В результате многолетних исследований по распространению легионелл в системах горячего водоснабжения г. Ростова-на-Дону и г. Сочи, были выявлены места возможного инфицирования людей легионеллами и предложена схема периодической дезинфекции мест накопления легионелл в технологическом процессе производства горячей воды эффективным дезинфектантом «Биопаг», разрешенным к применению в системе питьевого водоснабжения [5].

Исследования, посвященные холере, в институте осуществлялись с момента его основания. Еще до возникновения седьмой пандемии холеры в институте начали изучать биологию холерного вибриона Эль Тор, считавшегося, в то время, непатогенным для человека. Исследования, проведенные в институте, стали основанием для признания Всемирной Организацией Здравоохранения этого биовара, наряду с классическим биоваром, возбудителем холеры.

После 1965 г., когда впервые после длительного периода благополучия холера появилась на территории Советского Союза, в Кара-Калпакской Автономной республике Узбекской ССР, в институте стали активно заниматься эпидемиологией холеры. В 1971 г. в связи с получением статуса головного по проблеме «Холера» института в стране перед коллективом были поставлены следующие задачи: обеспечение эпидемического надзора за холерой, координация исследований по созданию эффективных средств и методов диагностики, лечения, специфической и неспецифической профилактики.

С 1970 г. в стране осуществляется мониторинг объектов окружающей среды посредством исследования проб воды открытых водоёмов на наличие их контаминации холерными вибрионами. Система районирования территории страны по степени опасности заноса и распространения холеры, впервые разработанная сотрудниками института и внедренная в практику в 80-90-х гг., позволила дифференцировать объём профилактических мероприятий. В настоящее время в институте осуществляются научные исследования, направленные на разработку предложений к действующим Санитарным правилам в части, касающейся районирования Российской Федерации по типам эпидемических проявлений холеры [6]. Функции референс-центра по мониторингу холеры в стране институт выполняет с 2008 г.

В 1991 г. издан «Кадастр распространения холерных вибрионов в различных водоёмах на территории СССР», в котором суммированы многолетние наблюдения за вибриофлорой рек. В 2014 г. создана пополняемая геоинформационная система, включающая информацию о распространении холерных вибрионов O1, O139 серогрупп и PO-варианта в объектах окружающей среды на территории Российской Федерации, начиная с 1989 г.

В институте создан информационный фонд проблемно-ориентированных баз данных: «Холера Эль-Тор. Эпидемиологический анализ заболеваемости в мире», «Холера Эль-Тор. Мир. Административные территории» и «Холера Бенгал», предназначенный для оценки состояния и тенденций в динамике заболеваемости холерой в мире (полные указанные баз данных осуществляется с 1961, 1970 и 1994 гг., соответственно). На ГИС-портале института работает геоинформационная система «Эпидемиологический

надзор за холерой», в которой указаны точки отбора проб воды и места выделения штаммов холерных вибрионов на территории Российской Федерации.

В результате активных исследований экологии холерных вибрионов было установлено, что возбудитель холеры Эль Тор отличается от возбудителя классической холеры экологической пластичностью и способностью к адаптации в условиях окружающей среды, большей устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, способностью формирования симбиотических связей вибрионов с компонентами водной экосистемы, способностью к образованию L-форм и некультивируемых форм.

Результаты изучения и материалы по борьбе с холерой в стране были обобщены в монографиях «Холера в СССР в период седьмой пандемии», «Холера в Дагестане», «Актуальные проблемы холеры», «Механизм и диапазон изменчивости холерного вибриона».

В институте проведены исследования по научному обоснованию внедрения на территории Российской Федерации положений «Международной конвенции о контроле судовых балластных вод и осадков и управления ими 2004 г.» [7]. Создана и пополняется геоинформационная система «Мониторинг судовых балластных вод в Российской Федерации».

В последние годы в институте изучена способность холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп, выделенных на различных территориях России, к образованию биоплёнок, как стратегия для их сохранения в объектах окружающей среды и реализации возбудителями патогенетического и эпидемического потенциала [8]. Для холерных вибрионов, способных вызвать эпидемические заболевания, специалистами института экспериментально доказана возможность их кратковременного переживания, в том числе за счет формирования биоплёнок, в воде открытых водоёмов средних широт. Также установлена способность холерных вибрионов при температуре, моделирующей условия окружающей среды нашего региона в летний период, конкурировать с аутохтонной микрофлорой водоёмов, что может способствовать выживанию возбудителя холеры в нашем регионе в случае его заноса с эндемичных территорий. Выявлены конкурентные возможности токсигенных штаммов холерных вибрионов O1, O139, обеспечивающие способность к их выживанию в условиях мультивидовой биоплёнки [9].

С целью совершенствования эпидемиологического надзора за холерой специалистами института предложен новый тип устройства для отбора проб при проведении мониторинга, основанный на феномене формирования биоплёнок. Установленная способность токсигенных штаммов вибрионов противостоять внутривидовой конкуренции, свидетельствует о перспективности его использования в практике [10].

Огромный спектр исследований в институте был посвящен проблемам, связанным с особенностями патогенеза и иммуногенеза инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами I-II групп патогенности, а также проблемам лечения и профилактики чумы [11] и других особо опасных инфекций. Отработаны методы определения антибиотикочувствительности возбудителей особо опасных инфекций, оценена эффективность появляющихся антибактериальных препаратов; разработаны схемы экстренной профилактики и лечения особо опасных инфекций; изучено влияние иммуномодуляторов на исход инфекционного

процесса; проведены исследования по созданию антибиотикорезистентных вакцин и их сочетанному применению с антибиотиками. Осуществлялись исследования иммуногена особо опасных инфекций и антигенов их возбудителей, как потенциальных компонентов профилактических препаратов нового поколения [12]. Работа по совершенствованию неспецифической и специфической профилактики холеры и других инфекционных болезней продолжается, изучаются способы коррекции поствакцинальных иммунодефицитных состояний. Разработка сотрудниками института отечественного препарата «Глюкосолан» для оральной регидратационной терапии холеры и его внедрение в практику было признано крупным достижением медицины XX столетия. Специалистами института обоснована возможность применения штаммов пробиотических микроорганизмов при экспериментальной холере. В настоящее время в институте осуществляется активная работа по созданию фагового коктейля для профилактики холеры.

С 60-х гг. в институте были начаты исследования по биохимии, генетике и молекулярной биологии возбудителей особо опасных инфекций. Обнаружению и изучению бактериальных ферментов был посвящен большой пласт фундаментальных исследований специалистов института. Были изучены механизмы стрессового ответа возбудителей особо опасных инфекций, исследованы биохимические основы антибиотикорезистентности, детально изучена роль бактериальных ферментов в патогенезе инфекций. Проведены обширные исследования, посвященные изучению антигенного строения возбудителей особо опасных инфекций, выявлению диагностической и протективной ценности различных антигенов. Изучены факторы патогенности и особенности экспрессии генетической информации у возбудителей особо опасных инфекций. Специалистами института были получены приоритетные не только для страны, но и для мирового научного сообщества результаты по электронной микроскопии нуклеиновых кислот. Целый ряд методов ДНК-детекции был создан для идентификации возбудителей чумы, туляремии и других особо опасных инфекций и детекции генов их факторов патогенности. В последние годы исследования специалистов института по чуме были направлены на совершенствование диагностики и идентификации штаммов возбудителя чумы с модифицированным фенотипом. Определение роли резидентных плазмид в проявлении токсических свойств липополисахарида чумного микроба и расшифровка роли двух новых сидерофоров, иерсиниахелина и пестибактина в патогенезе чумы — направления, разрабатываемые в институте в настоящее время. Впервые в мире предложенные сотрудниками института методы VNTR- и INDEL-типирования возбудителя холеры широко используются в различных лабораториях, в том числе зарубежных. Выделение методом INDEL-типирования новых генотипов, не встречавшихся на данной территории ранее, может указывать на занос возбудителя, в то время как выделение штаммов идентичных генотипов может являться следствием возможного сохранения холерного вибриона в определенных экологических нишах [13,14]. Используя высокоточное оборудование для высокопроизводительного секвенирования нуклеиновых кислот, системы для выделения и характеристики белков, низкомолекулярных соединений, наряду со ставшими классическими методами молекулярной биологии, специалисты института на современном уровне

решают научные задачи в области исследования молекулярных детерминант вирулентности вибрионов и связанных с ними вопросов регуляции экспрессии генов, генетических перестроек в клетках вибрионов, факторов, влияющих на выживаемость патогенов.

Одним из приоритетных направлений исследований, проводимых в институте, всегда было создание диагностических препаратов для обнаружения и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний. Производимые в институте бруцеллёзные бактериологические препараты (лечебная бруцеллёзная вакцина, препараты для реакции Райта и Хеддельсона и др.) почти полностью обеспечивали потребности страны. С шестидесятых годов активно разрабатывалось направление разработки и получения диагностических препаратов на основе эритроцитарных носителей, которые используются в лабораторной диагностике особо опасных инфекций и в настоящее время. В 70-е гг. эритроцитарные носители, обладающие собственной антигенностью, нестандартностью физико-химических свойств и нестабильностью при длительном хранении, были заменены на синтетический носитель, на основе которого специалистами института сконструировано более двадцати диагностических полимерных препаратов. В этот же период полным ходом велись работы по созданию коагулянтующих диагностикумов, применяемых для обнаружения антигенов патогенных микроорганизмов в реакции агглютинации на стекле. С девяностых годов в институте с целью разработки высокоэффективных диагностических препаратов ведутся работы по получению и созданию наборов стабильных гибридом-продуцентов моноклональных антител к антигенным детерминантам возбудителей особо опасных инфекций. Начиная с 1950 г. в институте осуществляются разработки по применению бактериофагов в диагностике возбудителей особо опасных инфекций. В настоящее время усилия учёных направлены на усовершенствование диагностического холерного бактериофага для дифференциации холерных вибрионов O1 серогруппы на биофары.

Работа по созданию и изготовлению питательных сред в институте была начата с первых дней его основания. В разные периоды с целью создания питательных сред для выделения возбудителей чумы, холеры, туляремии, бруцеллёза, сибирской язвы, сапа и милиоидоза и других возбудителей особо опасных инфекций бактериальной природы в институте использовали разные основы. В настоящее время разрабатывается комплекс питательных сред для возбудителей холеры и чумы на основе панкреатического перевара пекарских дрожжей. На основе аутолизата селезенки крупного рогатого скота разработаны среды для выделения, культивирования и накопления легионелл.

Направление санитарной охраны территории от заноса и распространения карантинных и других особо опасных болезней получило развитие в институте в шестидесятые годы. Специалистами института были заложены научные основы санитарной охраны границ и территорий страны, которые в дальнейшем нашли отражение в Правилах и Законе «О санитарной охране территорий...». Были проведены исследования по оценке эпидемического потенциала зарубежных стран, имеющих международные порты, по болезням, регламентированным «Правилами по санитарной охране территории СССР». Издан Справочник-Кадастр: «Распространение в мире инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране терри-

тории». В преддверии чемпионата мира по футболу в 2018 г. был издан «Краткий курс лекций по инфекционным (паразитарным) болезням, требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории». В 2018 г. специалистами института предложены научно обоснованные на примере Ростовской области мероприятия по совершенствованию санитарно-карантинного контроля в воздушных, морских и автомобильных пунктах пропуска через Государственную границу Российской Федерации в современных условиях. Определены особенности проведения санитарно-карантинного контроля в условиях чрезвычайной ситуации социального характера на сопредельной территории [15].

Специалистами института была впервые предложена идея создания специализированных противоэпидемических бригад (СПЭБов) для обеспечения быстрого реагирования в чрезвычайных ситуациях природного или техногенного характера. Группы специалистов института принимали участие в ликвидации вспышек заболеваний чумы и холеры в Китае, Монголии, Пакистане, Афганистане, Вьетнаме, Сомали, Индии. В различные регионы страны для ликвидации вспышек холеры сотрудники института в составе СПЭБ и отдельных мобильных групп с 1965 г. осуществили более шестидесяти выездов.

За заслуги в организации борьбы с особо опасными инфекционными заболеваниями в 1984 г. Указом Президиума Верховного Совета СССР Ростовский-на-Дону противочумный институт награжден орденом Трудового Красного Знамени.

К 85-летию рубежу институт подошёл, значительно расширив доступный арсенал методов изучения возбудителей инфекционных болезней. В последние годы материально-техническая база института активно пополнялась новейшим оборудованием. Приобретены секвенаторы ДНК, электронный микроскоп, спектрофотометр, масс-спектрометр, газовый хроматограф масс-спектрометр и другое высокоточное оборудование. Обновлён кадровый состав, молодые сотрудники активно перенимают опыт специалистов старшего поколения. Современные методы исследований, высококласное оборудование, крепкий сформированный состав научных работников позволяют коллективу смело идти к новым достижениям в деле борьбы с особо опасными инфекциями и обеспечения эпидемиологического благополучия страны.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баландин, Г.А. *Бруцеллез*. - Ростов-на-Дону, 1958.
2. Аронова Н.В., Оноприенко Н.Н., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Сравнительный анализ показателей гуморального и клеточного специфического иммунитета у людей, иммунизированных живой туляремийной вакциной. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2014. - № 5. - С. 32-37.
3. Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю., Пичурина Н.Л., Ломов Ю.М., Мишанькин Б.Н., и др. Изучение современного состояния природного очага Крымской Геморрагической лихорадки в Ростовской области // *Проблемы особо опас. инф.* - 2004. - № 1. - С. 34 - 37.
4. Москвитина Э.А., Забашта М.В., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Адаменко В.И., и др. Экологические и эпидемиологические аспекты лихорадки Западного Нила в Ростовской области // *Мед. вестник юга России*. - 2015. - № 1. - С. 67-72.
5. Шелухович А.И., Ефимов К.М., Карбышев Г.Л., Терентьев А.Н., Харабаджаян Г.Д., Сокиркина О.Г. Эффективность обеззараживания инфицированной *Legionella pneumophila* воды из системы горячего водоснабжения, содержащей фильтрующую пульпу // *Дезинфекционное дело*. - 2012. - № 3. - С. 38 - 41.
6. Москвитина Э.А., Тюленева Е.Г., Самородова А.В., Кругликов В.Д., Титова С.В. Эпидемиологическая оценка поверхностных водоемов с учетом контаминации их холерными вибрионами O1 и O139 серогрупп как составляющая при определении эпидемического потенциала административной территории // *Здоровье населения и среда обитания*. - 2017. - № 7. - С. 44 - 49.
7. Водяницкая С.Ю., Лях О.В., Ломов Ю.М., Рыжков В.Ю., Иванова Н.Г., и др. Противоэпидемические (профилактические) мероприятия при выделении возбудителей холеры из судовых балластных вод. // *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. - 2014. - № 2. - С. 40 - 44.
8. Титова С.В., Алексеева Л.П., Андрусенко И.Т. Роль биопленок в выживаемости и сохранении вирулентности холерных вибрионов в окружающей среде и организме человека // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* - 2016. - № 3. - С. 88 - 97.

#### REFERENCES

1. Balandin GA. *Brucellosis*. Rostov-na-Donu, 1958. (in Russ.)
2. Aronova NV, Onoprienko NN, Cimbalistova MV, Pavlovich NV. The comparative analysis of indicators of humoral and cellular specific immunity at people, immunized live tulyaremiy vaccine. *ZHurn. mikrobiol., ehpidemiol. i immunobiol.* 2014;5:32-37. (in Russ.)
3. Moskvitina EHA, Vodyanickaya SYU, Pichurina NL, Lomov YUM, Mishan'kin BN, Ajdinov GV, et al. Studying of the current state of the natural center of the Crimean Hemorrhagic fever in the Rostov region. *Problemy osobo opas. inf.* - 2004;1:34-37. (in Russ.)
4. Moskvitina, EHA, Zabashita MV, Pichurina NL, Orekhov IV, Adamenko VI, et al. Ecological and epidemiological aspects of west Nile fever in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(1):67-72. (in Russ.)
5. SHehlovich AI, Efimov KM, Karbyshev GL, Terent'ev AN, Harabadzhahyan GD, Sokirina OG. Efficiency of disinfecting of the infected water *Legionella pneumophila* from the hot water supply containing the filtering pulp. *Dezinfekcionnoe delo*. 2012;3:38-41. (in Russ.)
6. Moskvitina EHA, Tyuleneva EG, Samorodova AV, Kruglikov VD, Titova SV. Epidemiological assessment of superficial reservoirs taking into account contamination by their cholera vibrioes of O1 and O139 serogrupps as a component when determining epidemic capacity of the administrative territory. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017;7:44 49. (in Russ.)
7. Vodyanickaya SYU, Lyah OV, Lomov YUM, Ryzhkov VYU, Ivanova NG, Ivanova AI, et al. Anti-epidemic (preventive) actions at allocation of causative agents of cholera from ship ballast waters. *EHpidemiol. i vakcinoprofilaktika*. 2014;2:40-44. (in Russ.)
8. Titova SV, Alekseeva LP, Andrusenko IT. Role of biofilms in survival and maintaining virulence of cholera vibrioes in the environment and a human body. *ZHurn. mikrobiol., ehpidemiol. i immunobiol.* 2016;3:88-97. (in Russ.)
9. Vodop'yanov SO, Titova SV, Vodop'yanov AS, Verkina LM, Olejnikov IP, Pisanov RV, et al. Studying of the trans-species competition of *Vibrio cholerae* in biofilms. *Zdorov'e*

9. Водопьянов С.О., Титова С.В., Водопьянов А.С., Веркина Л.М., Олейников И.П., Писанов Р.В. и др. Изучение межвидовой конкуренции *Vibrio cholerae* в биопленках // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2017. – № 3. – С. 51 - 54.
10. Водопьянов С.О., Титова С.В., Водопьянов А.С., Олейников И.П., Лысова Л.К. Анализ внутривидовой конкуренции *Vibrio cholerae* в биопленках // *Известия ВУЗОВ. Сев.-Кав. регион. Естественные науки*. – 2016. – № 1. – С. 49 - 53.
11. Щипелева И.А., Марковская Е.И. Антибиотики. Чума. Эксперимент. Опыт работы Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института (Исторический обзор) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2018. – № 3. – С. 80 - 87.
12. Иванова И.А., Мишанькин Б.Н., Беспалова И.А., Омельченко Н.Д., Шипко Е.С., Филиппенко А.В. Использование поверхностных структур холерного вибриона для специфической профилактики и диагностики холеры // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2017. – № 2. – С. 110 - 115.
13. Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Ломов Ю.М., Романова Л.В., Водопьянов С.О. Ретроспективный VNTR-анализ генотипов штаммов *Vibrio cholerae* O1, выделенных на территории Ростовской области в годы 7 пандемии холеры // *Мол. ген. микробиол. и вирусол.* – 200 - № 4. – С. 28 - 33.
14. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Олейников И.П., Мишанькин Б.Н. INDEL-типирование штаммов *Vibrio cholerae* // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2017. – № 4. – С. 195 - 200.
15. Рыжков Ю.В., Москвитина Э.А. Особенности проведения санитарно-карантинного контроля в условиях чрезвычайной ситуации социального характера на сопредельной территории // *Проблемы особо опас. инф.* – 2017. – № 4. – С. 86 - 91.
- naseleniya i sreda obitaniya. 2017;3:51-54. (in Russ.)
10. Vodop'yanov SO, Titova SV, Vodop'yanov AS, Olejnikov IP, Lysova LK. The analysis of the intraspecific competition of *Vibrio cholerae* in biofilms. *Izvestiya VUZOV. Sev.-Kav. region. Estestvennye nauki*. 2016;1:49-53. (in Russ.)
11. SHCHipeleva IA, Markovskaya EI. Antibiotics. Plague. Experiment. Experience Rostov - on - Don of research antiplague institute (The historical overview). *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;3:80-87. (in Russ.)
12. Ivanova IA, Mishan'kin BN, Bepalova IA, Omel'chenko ND, SHipko ES, Filippenko AV. Use of superficial structures of a cholera vibrio for specific prevention and diagnostics of cholera. *ZHurn. mikrobiol., ehpideimiol. i immunobiol.* 2017;2:110-115. (in Russ.)
13. Mishan'kin BN, Vodop'yanov AS, Lomov YUM, Romanova LV, Vodop'yanov SO. The retrospective VNTR analysis of genotypes of strains of *Vibrio cholerae* O1 allocated for territories of the Rostov region in days of the 7th pandemic of cholera. *Mol. gen. mikrobiol. i virusol.* 2004;4:28-33. (in Russ.)
14. Vodop'yanov AS, Vodop'yanov SO, Olejnikov IP, Mishan'kin BN. INDEL типирование штаммов caused by *Vibrio*. *EHpidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2017;4:195-200. (in Russ.)
15. Ryzhkov YUV, Moskvitina EHA. Features of carrying out sanitary and quarantine control in the conditions of emergency situation of social character in the adjacent territory. *Problemy osobo opas. inf.* 2017;4:86-91. (in Russ.)

#### Информация об авторах

**Титова Светлана Викторовна**, к.м.н., директор института, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: plague@aaanet.ru.

**Щипелева Ирина Александровна**, к.б.н., начальник научного отдела - учёный секретарь, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

**Марковская Елена Ивановна**, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

**Кретенчук Оксана Федоровна**, к.б.н., старший научный сотрудник научного отдела, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

**Чемисова Ольга Сергеевна**, к.б.н., и.о. заместителя директора по научной работе, заведующая музеем живых культур, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

**Алексеева Людмила Павловна**, д.б.н., профессор, зав. лабораторией гибридом, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия.

#### Information about the authors

**Svetlana V. Titova**, candidate of medical sciences, director of the institute, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru.

**Irina A. Shchipeleva**, candidate of biological sciences, head of scientific department - scientific secretary, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

**Elena I. Markovskaya**, candidate of medical sciences, senior research associate scientific department, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

**Oksana F. Kretenchuk**, candidate of biological sciences, senior research associate scientific department, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

**O'lga S. Chemisova**, candidate of biological sciences, acting as deputy director for scientific work, manager of the museum of live cultures, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

**Ljudmila P. Alekseeva**, doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of hybridomas, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 7.05.2019

Принято к печати / Accepted: 27.05.2019

## К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА ШЛЯХТО



**Шлякто Евгений Владимирович – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог по Северо-Западному, Приволжскому, Южному, Северо-Кавказскому федеральным округам Минздрава России**

29 июня 2019 г. исполняется 65 лет Евгению Владимировичу Шлякто, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, генеральному директору ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, президенту Российского кардиологического общества, главному внештатному специалисту кардиологу по Северо-Западному, Приволжскому, Южному, Северо-Кавказскому федеральным округам Минздрава России.

С 2001 г. Е.В. Шлякто возглавляет Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, одно из ведущих научно-лечебных учреждений страны, осуществляющее фундаментальные и прикладные исследования в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, гематологии, ревматологии, эндокринологии, педиатрии, молекулярной биологии и генетики, клеточных, информационных и нанотехнологий, а также оказание специализированной медицинской помощи и подготовку научных и врачебных кадров.

Е.В. Шлякто — один из ведущих учёных страны в области клинической медицины, внесший существенный вклад в разработку новых методов диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов, решение теоретических и практических проблем организации оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. Он создал известную в стране и за рубежом научную школу, отличительной особенностью которой является междисциплинарный подход к комплексному решению актуальных научно-практических проблем современной медицины.

Евгений Владимирович, являясь Президентом Российского кардиологического общества, крупным ученым, клиницистом, педагогом и общественным деятелем, вносит огромный вклад в развитие российской медицинской науки и здравоохранения.

Деятельность Е.В. Шлякто отличают высочайший профессионализм, целеустремленность, глубокие знания и отличная интуиция, большой опыт клинической работы, высокая работоспособность, требовательное отношение к себе и коллегам, талант педагога и блестящий дар организатора, что позволяет ему добиваться столь высоких результатов и служить примером для всех, кто его окружает.

---

За большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу Евгений Владимирович в 2017 г. был награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени. А в 2018 г. в знак высокой оценки заслуг и признания международного авторитета Шляхто Е.В. была вручена «Золотая медаль» Европейского общества кардиологов.

В течение многих лет врачебное сообщество Дона связывают тесные профессиональные взаимоотношения с академиком Шляхто Е.В., направленные на совершенствование качества оказания медицинской помощи и организацию специализированных служб в регионе.

Сердечно поздравляем Евгения Владимировича Шляхто с Юбилеем! От всей души желаем крепкого здоровья, дальнейших профессиональных успехов и новых достижений!

Ректор и коллектив Ростовского государственного медицинского университета,  
Ученый совет, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России»

## К ЮБИЛЕЮ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РАН ОКСАНЫ МИХАЙЛОВНЫ ДРАПКИНОЙ



**Драпкина Оксана Михайловна – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России**

30 июня 2019 г. исполняется 50 лет Оксане Михайловне Драпкиной, члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук, директору ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главному внештатному специалисту по терапии и общей врачебной практике Минздрава России.

Оксана Михайловна в 1992 г. закончила Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова. С 1992 по 1997 гг. работала в отделении интенсивной терапии и реанимации клиники пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова, в последующие годы — на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, где прошла путь от ассистента кафедры до профессора. С 2015 по 2017 гг. занимала должность первого заместителя директора по научной и лечебной работе, а в настоящее время является директором ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Драпкина О.М. всегда сочетала активную клиническую работу с научной деятельностью. В 1999 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 2003 г. — на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ею опубликовано более 700 работ в отечественных и зарубежных журналах, изданы 5 монографий, 7 учебников.

Оксана Михайловна вносит огромный вклад в непрерывное образование врачей, являясь исполнительным директором Всероссийской образовательной Интернет Сессии. В 2001 г. была создана масштабная научно-информационная система «Интернист» как проект для дистанционного усовершенствования врачей, которая на протяжении многих лет обеспечивает доступ к специальным медицинским знаниям широкому кругу специалистов. Большим успехом пользуются авторские образовательные программы О.М. Драпкиной («Медицинский детектив»), видеолекции и клинические разборы. Ежегодно под её руководством проводится Международный Интернет Конгресс, крупнейшее онлайн-мероприятие с участием иностранных спикеров, посвященное актуальным вопросам внутренней медицины.

Драпкина О.М. является Лауреатом премии Правительства РФ в области образования. В 2016 г. Оксана Михайловна избрана членом-корреспондентом Российской академии наук.

---

Оксана Михайловна — талантливый организатор, профессионал высочайшего уровня, ученый и клиницист, опытный педагог, яркий лектор. Её трудолюбие, целеустремленность, неиссякаемая энергия позволяют успешно решать самые сложные задачи.

В 2017 г. О.М. Драпкина назначена главным внештатным специалистом по терапии и общей врачебной практике Минздрава России.

Оксана Михайловна пользуется огромным авторитетом у медицинской общественности региона. Неоценим её вклад в совершенствование организации и оказания терапевтической помощи населению Донского края.

От всей души поздравляем Оксану Михайловну Драпкину с Юбилеем! Желаем здоровья, счастья, успешной реализации всех планов и новых профессиональных достижений!

Ректор и коллектив Ростовского государственного медицинского университета,  
Ученый совет, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России»

---

ДЛЯ ЗАМЕТОК

---

ДЛЯ ЗАМЕТОК