

Сибирское медицинское обозрение

ISSN 1819-9496 (print)
ISSN 2500-0136 (online)

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Siberian Medical Review

№ 5 (131), 2021



Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Сентябрь-октябрь 2021 **5** (131)

Учредитель:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., доцент А. В. Протопопов

Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., доцент П. А. Шестерня

Ответственный редактор

Е. А. Романова

Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

Технический секретарь

А. О. Камарали

Журнал «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-38747 от 29 января 2010 г.

Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. +7 (391) 220-98-26, факс +7 (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: годовой – 79794, полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс +7 (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 20.10.2021 г. Дата выхода в свет 27.10.2021 г.

Формат 60+84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 551. Тираж 1000 экз.

Цена договорная. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) - член-корр. РАН

А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) - д. м. н., профессор

Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Говорин (Чита, Россия) - д. м. н., профессор

Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. В. Демко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. В. Исаева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. В. Козлов (Москва, Россия) - к. м. н., доцент

Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) - д. м. н., профессор

О. Д. Остроумова (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Савченко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. А. Соловьева (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) - член-корр. РАН

Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Шульмин (Витебск, Республика Беларусь) - д. м. н., доцент

В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) - член-корр. РАН

М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) - член-корр. РАН

А. И. Грицан (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Калинин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. С. Карпов (Томск, Россия) - акад. РАН

А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) - д. м. н., профессор

И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

В. А. Марков (Томск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Модестов (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

П. А. Самоотсов (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. П. Пузырев (Томск, Россия) - акад. РАН

М. Ф. Чернов (Токио, Япония) - д. м. н., профессор

А. В. Черных (Воронеж, Россия) - член-корр. РАН

А. Г. Чучалин (Москва, Россия) - акад. РАН

А. D. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

M. Gollasch (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор



SIX ISSUES
A YEAR

Was founded in 1918

Siberian Medical Review

September-October 2021 **5** (131)

The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science A. V. Protopopov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science P. A. Shesternya

Managing editor

E. A. Romanova

Scientific editor

Doctor of Medical Science, Professor

S. S. Dunaevskaya

Technical secretary

A.O. Kamarali

The "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS 77-38747 dated January 29, 2010.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 (391) 220-98-26, fax +7 (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media og Russia: annual - 79794, half-yearly - 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 20.10.2021. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 551. Print run 1000 copies.

The price is negotiable. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. A. Vizel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. L. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. V. Isaeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. V. Kozlov (Moscow, Russia) - Cand. Med. Sci., Associate Professor

G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. A. Soloveva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

N. A. Shnyder (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Shulmin (Vitebsk, Republic of Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Corresponding Member of RAS

M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor

I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

P. A. Samotyosov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

M. F. Chernov (Tokyo, Japan) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Chernyh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

M. Gollasch (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Морозов А. М., Сергеев А. Н., Кадыков В. А., Жуков С. В., Минакова Ю. Е., Пичугова А. Н., Беляк М. А. Хронический болевой синдром, факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства.....	5
Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х. Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде (обзор литературы).....	14
Розенфельд И. И. Обзор современных методов оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	24
Ровенских Д. Н., Усов С. А. Догоспитальная помощь при травматическом геморрагическом шоке: уроки современной войны (обзор литературы).....	32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Горбунов Д. Н., Волков Д. Ю., Гульяншина К. В., Анохина А. Р., Рыгалов Д. А., Буянков Д. И., Сакович В. А. Оценка эффективности хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство.....	41
Песковец Р. Д., Штарик С. Ю. Ассоциация психосоциальных факторов риска и ишемической болезни сердца в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири.....	47
Гордина Е.М., Божкова С.А., Ерузин А.А. Высокоэффективные оксиды серебра: влияние концентрации кислорода на антибактериальную активность в отношении клинических штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>	54
Конова А.В. Динамика толщины паренхимы почки у больных с гидронефрозом до и после операции.....	61
Michel Friedrich, Dominique Friedrich, Arne Terjung, Gunther Rogmans, Thomas Frieling, Clayton Kraft, Bernhard Hemmerlein, Alexander Khudyakov. Casuistics of primary metastatic ovarian cancer in pregnancy.....	67
Щеклеина К.В., Терехина В.Ю., Чабан Е.В., Николаева М.Г. Клиническая реализация различных фенотипов презклампсии (результаты двуцентрового ретроспективного исследования).....	71
Деревцова С. Н., Медведева Н. Н. Половой диморфизм подкожной основы у представителей юношеского возраста.....	80

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Гаркуша Т. А., Быханова Е. А., Гаппов С. В., Хоржевский В. А., Левкович Л. Г. Случай диагностики проксимальной тубулопатии легких цепей у больного с трансплантированной почкой.....	88
Гаврилов А. Г., Одаманов Д. А., Шугай С. В., Абдурахимов Ф. Д., Шумовский В. К. Редкое наблюдение розеткоформирующей глинейрональной опухоли 4-го желудка: случай из практики.....	95
Баракин А.О., Умнова С.Ю. Клинический случай: ультразвуковая диагностика при врожденном монобластном лейкозе у ребенка первого года.....	102
Волков А. Е., Рымашевский А. Н., Волошин В. В., Фоменко О. А., Рымашевский М. А., Келлер О. В., Баталова Я. Е. Артерио-венозный тромбоз пуповины с позитивным исходом.....	107
Шестерня П. А., Гриценко О. Д., Мастерова А. А., Васильева А. О. Клинический случай болезни Шейермана-Мау как ренессанс вековой истории.....	111

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Zhukov SV, Minakova YuE, Pichugova AN, Belyak MA.
Chronic pain syndrome, risk factors for its development at stage of operative intervention.....5
- Berezhanskaya S. B., Lukyanova E. A., Abduragimova M. K.
Molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis in the perinatal period.....14
- Rosenfeld I. I.
A review of modern methods for operative treatment of small diaphragmatic hernias and gastroesophageal reflux disease.....24
- Rovenskih D. N., Usov S. A.
Pre-hospital management of traumatic hemorrhagic shock: lessons of modern warfare (a literature review)..... 32

ORIGINAL RESEARCH

- Gorbunov D. N., Volkov D. Y., Gulnyashkina K. V., Anokhina A. R., Rygalov D. A., Buyankov D. I., Sakovich V. A.
Evaluation of surgical treatment efficacy for atrial fibrillation patients after cardiac surgery41
- Peskovets R. D., Shtarik S. Yu.
Association between psychological risk factors and ischaemic heart disease in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia.....47
- Gordina E. M., Bozhkova S. A., Erusin A. A.
Highly effective silver oxides: influence of oxygen concentration on antibacterial activity against clinical strains of *Staphylococcus aureus*.....54
- Konova A. V.
Dynamics of renal parenchymal thickness in hydronephrosis patients before and after surgery61
- Michel Friedrich, Dominique Friedrich, Arne Terjung, Gunther Rogmans, Thomas Frieling, Clayton Kraft, Bernhard Hemmerlein, Alexander Khudyakov.
Casuistics of primary metastatic ovarian cancer in pregnancy.....67
- Shchekleina KV, Terekhina VYu, Chaban EV, Nikolaeva MG.
Clinical realization for different types of preeclampsia (results of a double-centre retrospective study).....71
- Derevtsova S. N., Medvedeva N. N.
Sexual dimorphism of subcutaneous tissue in adolescents..... 80

CASES FROM PRACTICE

- Garkusha T. A., Bykhanova E. A., Gappoev S. V., Khorzhevskii V. A., Levkovich L. G.
A case of diagnosis of light chain proximal tubulopathy in a kidney transplant patient..... 88
- Gavrilov A. G., Odamanov D. A., Shugay S. V., Abdurahimov F. D., Shumovskiy V. K.
A rare observation of rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle: a clinical case and literature review.....95
- Barakin A. O., Umnova S. Yu.
A clinical case: ultrasound imaging in congenital monoblastic leucosis in a 10-month old child.....102
- Volkov A. E., Rymashevsky A. N., Voloshin V. V., Fomenko O. A., Rymashevsky M. A., Keller O. V., Batalova Ya. E.
Arteriovenous thrombosis of the umbilical cord with a positive outcome.....107
- Shesternya P. A., Gritsenko O. D., Masterova A. A., Vasilieva A. O.
Clinical case of Scheuermann-Mau disease – reminiscence of a century-long history111



Научные обзоры / Scientific reviews

© МОРОЗОВ А.М., СЕРГЕЕВ А.Н., КАДЫКОВ В.А., ЖУКОВ С.В., МИНАКОВА Ю.Е., ПИЧУГОВА А.Н., БЕЛЯК М.А.

УДК 616-089.5

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-5-13

Хронический болевой синдром, факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства

А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков, С.В. Жуков, Ю.Е. Минакова, А.Н. Пичугова, М.А. Беляк

Тверской государственный медицинский университет, Тверь 170100, Российская Федерация

Резюме. В настоящее время до 80% пациентов испытывают послеоперационную боль, которая занимает лидирующее место в общей структуре хронической боли. Целью данной статьи является изучение причин возникновения и факторы риска развития хронического болевого синдрома. Основываясь на информации, представленной в отечественных и зарубежных источниках в открытых базах данных, был произведен анализ данной проблем. Подбор адекватной терапии особенно важен в условиях необходимости длительного приема сильнодействующих анальгетиков или невозможности купирования болевого синдрома из-за неврогенной этиологии заболевания. В связи с этим необходимо исследовать предпосылки к развитию хронической послеоперационной боли и прибегать к профилактическим мероприятиям для снижения рисков развития болевого синдрома.

Ключевые слова: хроническая послеоперационная боль, хронический болевой синдром, профилактика, шкалы боли, фантомная боль.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Морозов АМ, Сергеев АН, Кадыков ВА, Жуков СВ, Минакова ЮЕ, Пичугова АН, Беляк МА. Хронический болевой синдром, факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):5-13. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-5-13

Chronic pain syndrome, risk factors for its development at stage of operative intervention

A.M. Morozov, A.N. Sergeev, V.A. Kadykov, S.V. Zhukov, Yu.E. Minakova, A.N. Pichugova, M.A. Belyak

Tver State Medical University, Tver 170100, Russian Federation

Abstract. At the present time, approximately 80% patients experience postoperative pain which is the leading entity in the overall structure of chronic pain. The aim of this article is investigation of reasons and risk factors underlying its development. Based on the information provided in domestic and international sources in open databases, analysis of these problems has been carried out. Selection of adequate therapy is particularly important against the background of the need for long-term intake of strong analgesics or the impossibility of pain management due to the neurogenic aetiology of the disease. In this connection, it is necessary to study factors predisposing patients to development of chronic postoperative pain and resort to prevention measures in order to reduce the risk of pain syndrome development.

Key words: chronic postoperative pain, chronic pain syndrome, prevention, pain scales, phantom pain.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Zhukov SV, Minakova YuE, Pichugova AN, Belyak MA. Chronic pain syndrome, risk factors for its development at stage of operative intervention. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):5-13. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-5-13

Феномен хронического болевого синдрома в послеоперационном периоде известен каждому хирургу. Данные исследований свидетельствуют о том, что до 80% пациентов испытывают послеоперационную боль, причем более 70% пациентов описывают свою боль по интенсивности как умеренную или сильную. Хронический послеоперационный болевой синдром по распространенности занимает лидирующее место в общей структуре хронической боли, и по оценкам специалистов, им страдает от 10% до 40% пациентов после хирургических стационаров [1, 2]. Исследования последних лет, проведенные по изучению хронического послеоперационного болевого синдрома,

указывают на его неизменную распространенность. Несмотря на прогресс, достигнутый в фундаментальных исследованиях основных патофизиологических механизмов, и на существующие подходы к лечению боли, стратегии по проведению терапии часто являются неэффективными [3, 4, 5, 6]. В настоящее время в литературе встречается достаточное количество исследований на тему болевого синдрома, и наличие пробелов в изучении факторов риска развития данной патологии говорит о необходимости и дальнейшего изучения этой проблемы. Подбор эффективной терапии для данной специфической боли, будь то медикаментозная анальгезия, или альтернативные

методы психо- или физиотерапии, не всегда эффективны, в условиях необходимости длительного приёма сильнодействующих анальгетиков или невозможности купирования синдрома из-за неврогенной этиологии болевого синдрома, в связи с этим в данной ситуации правильнее прибегнуть к профилактическим мероприятиям для снижения рисков развития болевого синдрома [7, 8, 9].

Ежедневно в мире проводятся около 310 тысяч оперативных вмешательств и это число каждый год продолжает расти. Оперативное вмешательство сопровождается анестезиологическим пособием, но даже правильно подобранное обезболивание не всегда может нивелировать болевой синдром в послеоперационном периоде. Так, в Эфиопии хроническим послеоперационным болевым синдромом страдает до 88,2 % пациентов [10]. В Англии и Шотландии более 20 % больных обращаются в специализированные клиники по устранению болевого синдрома в отдаленном послеоперационном периоде. Разумеется, данная проблема актуальна и для России. В нашей стране действует Российское общество по изучению боли, которое занимается разработкой альтернативных и прогрессивных решений по устранению болевого синдрома в любом его проявлении. Данная проблема остается актуальной и диктует необходимость поиска методов профилактики, подбора адекватной терапии и помощи больным, страдающим хроническим послеоперационным болевым синдромом [11, 12, 13].

Цель исследования: на основании анализа литературных данных изучить причины возникновения хронического болевого синдрома и факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства.

Материал и методы: в ходе настоящего исследования был проведен анализ российских и зарубежных литературных источников, и актуальных статей последних лет, содержащих информацию о хроническом болевом синдроме в послеоперационном периоде и факторах риска его возникновения в периоперационном периоде. Поиск литературы осуществлялся в таких базах данных, как eLibrary, PubMed, Cyberleninka за 2015-2021 года по ключевым словам: «хроническая боль», «хроническая послеоперационная боль», «хронический послеоперационный болевой синдром».

Обратимся к определению - «хроническая послеоперационная боль» включает в себя неприятное ощущение и эмоциональное переживание, которое можно связать с повреждением тканей, как реальным, так и прогнозируемым, при этом данные ощущения появились после проведения хирургической манипуляции. По продолжительности данный болевой синдром, длится более 2 месяцев и этиологией возникновения не должно быть новообразование или воспалительный процесс [14, 15].

Очевидно, что возникновение долговременной послеоперационной боли может быть связано с неблагоприятными факторами, относящимися как к пред- и послеоперационному периоду, так и возникшими непосредственно на этапе оперативного вмешательства. Например, различные психологические и физиологические особенности пациента могут привести к развитию предпосылок для хронизации болевого синдрома, помимо этого свою роль может сыграть неадекватно подобранная анестезия, обширная травматизация в ходе оперативного пособия, а также недостаточно собранный анамнез.

Для начала остановимся на этиологической вариативности психологического фактора развития хронического болевого синдрома. Если рассматривать само определение боли, данное Всемирной организацией здравоохранения, можно проследить, что имеется указание на эмоциональный аспект возникновения болевого синдрома, и он довольно значимый. Боль — это всегда субъективное восприятие раздражителя человеком. При очень сильном эмоциональном всплеске: вследствие страха, паники, тревожности – ощущение боли может возрасти в разы даже без агрессивного воздействия раздражителя. Вариантами психологических факторов риска могут служить тревожность, беспокойство, депрессия, влияние окружающих на мнение больного о своем состоянии. Данные одного из проведенных исследований говорят, что при изучении опроса 37 пациенток гинекологического отделения, находящихся на лечение от 4 до 6 недель после проведенного оперативного вмешательства было обнаружено, что предоперационная тревога прямо влияет на возникновение или усиление болевого синдрома в послеоперационном периоде. Данные больные уже на 4 день, по мере увеличения болезненных ощущений, также испытывали тревожность и депрессивное расстройство. Это указывает на необходимость профилактической психологической подготовки пациентов перед операцией в качестве возможного предупреждения возникновения хронической послеоперационной боли [16, 17, 18]. Другое исследование связало влияние наличия депрессии с продолжающейся хронической послеоперационной болью в течение примерно двух месяцев после операции. Участниками исследования стали 1314 пациентов среднего возраста, перенесшие хирургические вмешательства с установленным диагнозом депрессия до операции, которые давали свою оценку хронической послеоперационной боли с помощью специальных шкал боли. В результате исследования была выявлена значительная клиническая и статистическая неоднородность данных, но в заключении исследователи пришли к мнению о значимом влиянии предоперационной депрессии на послеоперационную боль

[19]. Еще одним психологическим фактором, влияющим на послеоперационную боль, который выделяет ряд исследователей, является катастрофизация, которая в научной литературе обычно рассматривается в качестве негативного когнитивного процесса. Катастрофизация часто интерпретируется как повторяющаяся стратегия негативного мышления для регулирования отрицательных эмоциональных реакций. Выделяют три аспекта катастрофизации, которые связаны с предрасположенностью к размышлениям о негативном опыте, чувством беспомощности в отношении боли и преувеличением своих ощущений. В данном контексте катастрофизация определяется как преувеличенная негативная психическая установка, возникающая во время фактического или ожидаемого болезненного опыта. Катастрофизация относится к типу дисфункционального мышления, если рассматривать ее по отношению к испытываемой пациентами боли, что включает в себя трудности в отвлечении внимания от боли, восприятие ее более интенсивной и чувство беспомощности в контроле над болью [20]. У пациентов, испытывающих тревожность, которая к тому же катастрофизировалась перед операцией, вероятность развития хронической послеоперационной боли повышалась в два раза [21]. Отмечается, что полное информирование пациентов о предстоящих процедурах может быть ключевым фактором в снижении катастрофического поведения [22]. В связи с этим, очень важно, в качестве прогнозирования возникновения хронической послеоперационной боли, оценить уровень страха, тревожного состояния, депрессии и степень катастрофизации боли пациента, поскольку гиперсенсibilизация, вызванная стрессом, может влиять на развитие стойкой послеоперационной боли [23].

Помимо этого, имеются исследования, указывающие на возможность возникновения болевого синдрома вследствие сильного беспокойства и давления родителей на своих детей. Передача от обеспокоенных родственников детям неправильное представление о возможном болевом синдроме после проведения предстоящего оперативного вмешательства негативно влияет на протекание послеоперационного периода. Так, сначала до операции провели опрос среди 66 родителей и их детей о представлении их об предстоящем лечении, затем повторили опрос о состоянии детей через 1 и 5 месяцев. Исследование показало, что дети, вследствие ожидания болевого синдрома и влияния родителей, которые также считали, что болезненные ощущения ребенка серьезнее, чем они могут быть на самом деле, через 5 месяцев имели периодически возникающий болевой синдром в месте проведения операции [24, 25]. Таким образом, можно проследить влияние окружающих на психологическое

состояние больного и рассматривать данный случай как предикцию возникновения хронической послеоперационной боли.

Рассматривая профилактику хронического болевого синдрома со стороны устранения психологических раздражителей, врачам важно помнить, что необходимо полноценно информировать самого пациента о возможностях метода обезболивания как во время, так и после оперативного вмешательства, для сохранения его психологического спокойствия. Так, предоперационный опрос 1005 человек, проведенный в 2016 году, показал, что 80% пациентов никогда не обсуждали с кем-либо из врачей возможность развития хронического послеоперационного болевого синдрома, а 43% считали, что риск развития составляет 10% или меньше, 24% – что шанс равен нулю. Кроме того, было установлено, что 65% пациентов хотели знать свой риск, и почти 30% сказали, что наличие данных знаний может или же определенно повлияет на их решение продолжить операцию. В связи с этим, необходимо информировать пациентов о потенциальном риске развития хронического послеоперационного болевого синдрома, чтобы их ожидания совпадали с возможными результатами [26]. Целесообразно проводить мониторинг болевых ощущений больного не реже 4 раз в день у всех прооперированных больных, а также наблюдение и быстрое выявление всех возможных нежелательных побочных явлений после операции. Возможно проведение обучения непосредственно пациента в устной или письменной форме о послеоперационной боли и методах её лечения, которое должно содержать в себе информацию о методах измерения силы боли, послеоперационных методах анальгезии, а также о важности купирования послеоперационной боли для более качественного и быстрого восстановления организма. Помимо этого, необходимо предоставлять пациенту возможность осознанно и с пониманием выбрать наиболее подходящий для него вид обезболивания, когда это предоставляется возможным [27, 28, 29]. Как показывают проведенные исследования, мультимодальные подходы, вероятно, будут более эффективными в отношении терапии хронической боли, однако необходимо провести дополнительные исследования, чтобы доказать это и определить, какие комбинации лучше всего подходят для различных типов операций и самих пациентов [30, 31].

Помимо эмоционального состояния, есть несколько физиологических триггеров, на которые хирург должен обращать внимание перед выполнением оперативного вмешательства для профилактики развития послеоперационного болевого синдрома. К ним относятся хронические заболевания пациента, вредные привычки, пол и возраст, так, например, жен-

щины имеют более высокий болевой порог, пожилой возраст и быстрая утомляемость также способствуют возникновению послеоперационной боли, так как восстановление пациента может протекать дольше и тяжелее, что удлиняет болевой синдром и главное способствует его хронизации [32, 33, 34].

Обратим внимание на профилактику хронического болевого синдрома еще во время подготовки к оперативному вмешательству, при этом необходимо рассмотреть все варианты оперативных доступов и инструментария для выполнения вмешательства с целью выбора наиболее адекватного и наименее травматичного. Необходимо учитывать расположение будущего места оперативного доступа, его травматичность в повседневном жизни больного, его размеры, направление разреза, ведь всё это сильно влияет на степень болевых ощущений в послеоперационном этапе [35, 36, 37].

Чтобы правильно выявить предпосылки к хронизации болевого синдрома, хирург должен уметь грамотно собирать анамнез боли. В идеале сбор анамнеза боли должен включать в себя оценку числа и локализации очагов боли, длительность болевого синдрома, эффективность анальгетической терапии, влияние физической активности на проявление или усиление боли, качество ночного сна, влияние болевых ощущений на возможность приёма пищи, оценку боли с помощью специально разработанных шкал, поиска факторов риска развития хронического болевого синдрома со стороны как физиологических, так и психологических факторов. Для грамотного сбора анамнеза боли стоит использовать специальные шкалы боли, которые могут помочь врачу точно понять субъективное отношение пациента к его состоянию и назначить необходимую ему терапию по купированию болевого синдрома. Проводить данный вид опроса необходимо в покое. Для определения послеоперационного болевого синдрома используется числовая рейтинговая шкала (NRS), в которой 0 это полное отсутствие боли, а 10 это самая сильная боль, которая, по ощущениям, может привести к смерти. Чаще всего данную шкалу используют для определения эффективности проводимой терапии, и при этом позитивной тенденцией считается уменьшение названного числа пациентом на 4 пункта меньше, чем в предыдущий раз. Помимо этого, для определения степени болевого синдрома используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ), оценка которой проводится по 10-и балльной системе на 100 миллиметровой линии. Ключевой особенностью подобной шкалы является интерпретация эмоционального компонента, влияющего на конечную оценку, которую дает пациент, отмечая на линии точку, представленной на шкале, находящуюся близко по уровню своего ощущения интенсивности боли. Так,

изменение по шкале на 1 балл при анальгетической терапии означает клинически важное улучшение или ухудшение, а если сам показатель, названный пациентом, после проведенной операции менее 3 баллов, то можно считать проведенную противоболевую терапию успешной [38, 39, 40, 41].

Помимо факторов риска развития хронической послеоперационной боли само заболевание может иметь статистическую предрасположенность к дальнейшему развитию долговременного болевого синдрома. Так, на основании анализа литературных данных, было выявлено, что чаще всего послеоперационный болевой синдром встречается в виде фантомных болей и боли в культе после ампутаций, торакотомии и холецистэктомии. При этом прогностическими факторами риска возникновения послеоперационной боли после данных операций может быть психологическая уязвимость пациента, болевой синдром, предшествующий операции, хирургический доступ с возможным повреждением нервных стволов, тревожность и депрессия больного [42, 43]. Еще одним фактором, который связывают с появлением хронической послеоперационной боли, является продолжительность операции. Ряд исследователей считают, что операции, длящиеся более трех часов, связаны со значительным увеличением риска развития хронической боли [44, 45].

Одним из вариантов послеоперационного болевого синдрома является фантомная боль и боли в культе. Этиологически, фантомные ощущения и боли в ампутированных конечностях являются центральными явлениями, которые объясняются разными теориями. Самая популярная из них, это теория нейроматрицы, то есть наличие в центральной нервной системе матрицы для восприятия части тела, и эта матрица существует даже тогда, когда части тела нет. Предоперационными предпосылками к появлению послеоперационной боли являются онкологическое поражение конечности, но данный вывод был сделан на основе того, что травматическое поражение реже приводит к необходимой ампутации. Также было выявлено, что наличие сильной предоперационной боли в конечности увеличивает вероятность фантомной боли с 33 до 72% через 3 месяца после оперативного вмешательства. Интраоперационные предпосылки не до конца изучены, так как в современных источниках не приведены сравнительные эффекты от применения эпидуральной, спинальной или общей анестезии. Хирургическая обработка удаляемых нервов также редко упоминается в исследованиях, поэтому оценить эффект влияния на послеоперационную боль также не представляется возможным. В послеоперационном периоде к возникновению фантомной боли может привести проведение химиотерапии. Возник-

новение боли в течение первой недели также является предпосылкой к возникновению хронической боли. Также безболезненные ощущения в культе, такие как парестезии, ощущения тепла или холода могут также быть предикторами болевых ощущений в долгосрочной перспективе [42, 43, 46, 47].

Вторым по частоте встречаемости болевого синдрома является постторакалотомический болевой синдром (ПТБС). Распространенность болевого синдрома после проведенной торакотомии колеблется от 33% до 91% [48]. Этиологически возникновение хронического болевого синдрома зависит от повреждения близко проходящих нервов (в особенности межрёберных), потерей абдоминальных рефлексов и возможного рецидива опухолевых образований, при онкологической причине оперативного вмешательства. Предоперационными предпосылками считаются состояния тревожности и интенсивная дооперационная боль, но исследования в данной области не могут однозначно подтвердить данные суждения. Имеется исследование, в котором 17% пациентов, испытывающих интенсивную предоперационную боль, имели впоследствии хроническую операционную боль (спустя 2 месяца после оперативного вмешательства), но данный фактор не рассматривали, как независимый от других предоперационных предпосылок для возникновения длительного болевого синдрома [42, 49]. В других исследованиях также было установлено, что предоперационная боль может стать предиктором ПТБС. Большинство пациентов, не имеющих предоперационной боли, не испытывали боль и в течение следующих 12 месяцев. Напротив, большинство пациентов с предоперационной болью сообщали о боли через 12 месяцев [50, 51]. Интраоперационными факторами являются использование в качестве доступа боковой торакотомии, что может привести к большей вероятности послеоперационной боли, чем при переднебоковом доступе (44 и 30% соответственно). У больных, перенёвших клиновидную резекцию лёгкого с помощью переднебоковой торакотомии, частота ПТБС составляет 36%, а у пациентов, перенёвших лобэктомию с помощью заднебоковой торакотомии частота постторакалотомического болевого синдрома составляет 33%. Помимо этого, имеется зависимость возникновения ПТБС от проведения резекции ребра и способа обработки межрёберных нервов. Имеется значительный эффект от использования как интраоперационной, так и послеоперационной эпидуральной анестезии совместно, в отличие от применения только послеоперационной анальгезии. При этом ПТБС через 6 месяцев после операции наблюдается у 33% больных, в отличие от 67% случаев ПТБС при использовании только послеоперационной анальгезии [52, 53].

Хроническая послеоперационная боль после холецистэктомии также представляет из себя довольно частое явление – до 56% случаев и является частью постхолецистэктомического синдрома. При холецистэктомии хронический болевой синдром в послеоперационном периоде имеет полиэтиологичное происхождение, причиной может служить послеоперационная дисфункция сфинктера Одди, сторонняя боль, не связанная с камнеобразованием в желчном пузыре, боль, вследствие наличия камня в холедохе, язвенная болезнь ближайших органов, дисфункция толстой кишки и боль вследствие рубцового перерождения. Предоперационным фактором является интенсивный и длительный предоперационный болевой синдром, который встречается в 83-100% случаев. Таким образом, можно говорить о психологической уязвимости данных больных. Частота встречаемости камнеобразования в желчном пузыре у женщин в несколько раз выше чем у мужчин, а женский пол также является предиктором возникновения хронической послеоперационной боли. Интраоперационные факторы в данном случае не играют важной роли, однако имеются исследования, в которых было выявлено, что пациенты, перенесшие открытую холецистэктомию, отмечают более выраженную боль в правом подреберье в послеоперационном этапе, чем пациенты, перенесшие данную операцию лапароскопическим доступом. Послеоперационный период также не сильно влияет на развитие хронической боли. При исследовании 100 пациентов, которые перенесли удаление желчного пузыря, больные отмечали, что боль, возникшая через 6 недель после операции, была предиктором возникновения интенсивной и длительной боли через год [42, 54, 55, 56].

Частота возникновения хронического болевого синдрома после операций в области паха, в том числе при оперативном лечении паховой грыжи варьируется от 0 до 37%. Патогенетически, возникновение болевого синдрома связывают с послеоперационной сенсорной дисфункцией вследствие повреждения нервных стволов. Таким образом, данный вид послеоперационной боли имеет скорее невропатическое происхождение. Было проведено исследование на основании анализа 500 операций по поводу хирургического лечения паховых грыж, которое показало, что именно рецидивирующее течение грыжи могло привести к появлению стойкой сильной или умеренной боли через 12 месяцев от операции. Интраоперационные факторы мало изучены, но имеются исследования, доказывающие более благоприятное течение послеоперационного периода при применении лапароскопического доступа: 2% случаев послеоперационного болевого синдрома вместо 14% при проведении классической герниопластики. Но также существует

исследование частоты возникновения хронической боли в области паха более ранних лет, которое показало влияние на качество жизни пациентов через 10 лет после проведения лапароскопической операции по сравнению с классической герниопластикой при двусторонних и рецидивирующих паховых грыжах, где лапароскопический доступ имел более высокую частоту возникновения хронической боли (15%) по сравнению с проведенной герниопластикой (8%). Однако после лапароскопической операции отмечалась более низкая интенсивность боли [57]. Также было обнаружено, что беспорядочное разделение подкожной клетчатки, чрезмерное рассечение подвздошно-язычного нерва, повреждение нервных структур, чрезмерное натяжение пахового кольца, удаление мышечных волокон мышцы, поднимающей яичко и наложение швов на край внутренней косой мышцы – данные факторы связаны с увеличением частоты возникновения хронической боли [58]. Исследования многих авторов также утверждают об отсутствии зависимости между способами герниопластики и возникновении в последствии долгосрочного болевого синдрома. В послеоперационном периоде главным предиктором возникновения хронической боли является степень болевого синдрома через одну и через четыре недели после оперативного вмешательства. Чем она интенсивнее, тем больше вероятность возникновения болевого синдрома через год. Связи с продолжительностью восстановления больного, а также с дальнейшим родом его деятельности, также не было выявлено [42, 59, 60, 61].

Хроническая послеоперационная боль включает в себя неприятное ощущение, которые может быть вызвано как физическим раздражителем, так и возникнуть самопроизвольно на фоне психологического состояния пациента. В связи с этим знание психологических и физических факторов риска развития хронического болевого синдрома, которые включают в себя с одной стороны тревожные состояния, беспокойность и депрессию, а с другой стороны выбор оптимального анестезиологического пособия и оперативного доступа. Использование правильной тактики сбора анамнеза, точного и последовательного сбора анамнеза боли, применение специализированных шкал боли, обучения пациента и пояснение ему методов обезболивания, могут позволить более точно установить этиологию заболевания, найти предпосылки к развитию хронической послеоперационной боли и адекватно оценить эффективность проводимой анальгетической терапии. Так же стоит обращать более пристальное внимание на пациентов, чьи заболевания являются предрасполагающими к возникновению хронического болевого синдрома.

Литература / References

1. Park R, Mohiuddin M, Arellano R, Pogatzki-Zahn E, Klar G, Gilron I. Prevalence of Postoperative Pain Following Hospital Discharge: Protocol for a Systematic Review. *JMIR Research Protocols*. 2020;9(12):e22437. DOI: 10.2196/22437
2. Овечкин АМ. Хронический послеоперационный болевой синдром - подводный камень современной хирургии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016;(1):5-18. [Ovechkin AM. Chronic postoperative pain syndrome is a pitfall of modern surgery. *Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain*. 2016;(1):5-18. DOI: 10.18821/19936508-2016-10-1-5-18 (In Russian)]
3. Lavand'homme P. 'Why me?' The problem of chronic pain after surgery. *British Journal of Pain*. 2017;11(4):162-165. DOI:10.1177/2049463717722119
4. Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017;158(1): 50-54.
5. Chapman CR, Vierck CJ. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *The Journal of Pain*. 2017;18(4):359.e1-359.e38.
6. Медведева ЛА, Загоруйко ОИ, Чурюканов МВ, Давыдов ОС. Невропатическая боль после хирургических вмешательств. *Российский журнал боли*. 2018;1(55):7-13. [Medvedeva LA, Zagorulkov OI, Churyukanov MV, Davydov OS. Neuropathic pain after surgical interventions. *Russian Journal of Pain*. 2018;1(55):7-13. (In Russian)]
7. Бергер ЕЕ. Dolor Medicina Doloris. Боль в медицинской литературе XVI в. *Электронный научно-образовательный журнал История*. 2020;11(4):1-13. [Berger EE. Dolor Medicina Doloris. Pain in the medical literature of the 16th century. *History, Electronic Scientific and Educational Journal*. 2020;11(4):1-13. (In Russian)]
8. Waljee J, McGlinn EP, Sears ED, Chung KC. Patient expectations and patient-reported outcomes in surgery: a systematic review. 2014;155(5):799-808. DOI: 10.1016/j.surg.2013.12.015
9. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;78(5): 606-617. DOI: 10.1093/bja/78.5.606
10. Eshete MT, Baeumler PI, Siebeck M, esfaye MT, Haileamlak A, Michael GG, Ayele Y, Irnich D. Quality of postoperative pain management in Ethiopia: A prospective longitudinal study. *Public Library of Science*. 2019;14(5):1-22. DOI: 10.1371/journal.pone.0215563
11. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;87(1):88-98. DOI: 10.1093/bja/87.1.88
12. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dziki A, Jackowski

- M, Richter P, Woron J, Misiolek H, Dobrogowski J, Paśnik K, Wallner G, Malec-Milewska M. Postoperative pain relief in general surgery - recommendations of the Association of Polish Surgeons, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Association for the Study of Pain and Polish Association of Regional Anaesthesia and Pain Treatment. *Polish Journal of Surgery*. 2019;91(1):47-68. DOI: 10.5604/01.3001.0013.1088
13. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Bhattacharjee D, Lund JN, Williams JP. Pre-emptive and preventive opioids for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database System Review*. 2018;12(12):1537-1543. DOI: 10.1002/14651858.CD012624.pub2
14. Горшков НС. Хроническая послеоперационная боль: причины, критерии диагностики, профилактика хронизации послеоперационной боли. *Проблемы и достижения современной науки*. 2019;1(6):13-19. [Gorshkov NS. Chronic postoperative pain: causes, diagnostic criteria, prevention of chronic postoperative pain. *Problems and Achievements of Modern Science*. 2019;1(6):13-19. (In Russian)]
15. Медведева ЛА, Загоруйко ОИ., Чурюканов МВ, Давыдов ОС. Невропатическая боль после хирургических вмешательств. *Российский журнал боли*. 2018;1(55):7-13. [Medvedeva L.A., Zagorul'ko OI, Churyukanov MV, Davydov OS. Neuropathic pain after surgery. *Russian Journal of Pain*. 2018;1(55):7-13. (In Russian)]
16. Carr EC, Nicky Thomas V, Wilson-Barnet J. Patient experiences of anxiety, depression and acute pain after surgery: a longitudinal perspective. *International Journal of Nursing Studies*. 2005;42(5):521-30. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2004.09.014
17. Закутина ЕС. Боль: медицинская история и предпосылки социологического анализа. *Вестник Томского государственного университета*. 2018;(43):137-147. [Zakutina ES. Pain: medical history and preconditions for sociological analysis. *Bulletin of Tomsk State University*. 2018;(43):137-147. (In Russian)]
18. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;95(1):69-76. DOI: 10.1093/bja/aei019
19. Dadgostar A, Bigder M, Punjani N, Lozo S, Chahal V, Kavanagh A. Does preoperative depression predict postoperative surgical pain: A systematic review. *International Journal of Nursing Studies*. 2017;41:162-173. doi: 10.1016/j.ijnsu.2017.03.061.
20. Petrini L, Arendt-Nielsen L. Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in Psychology*. 11: 603420. doi: 10.3389/fpsyg.2020.603420
21. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA. Preoperative anxiety and catastrophizing: A systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2012;(28):819-841. DOI:10.1097/AJP.0b013e31824549d6
22. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;(114):551-61.
23. Philippe Richebé, Xavier Capdevila, Cyril Rivat; Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018;(129):590-607 DOI:10.1097/ALN.0000000000002238
24. Noel M, Rabbitts JA, Fales J, Chorney J, Palermo M. The influence of pain memories on children's and adolescents' post-surgical pain experience: A longitudinal dyadic analysis. *Health Psychology Journal*. 2017;36(10):987-995. DOI: 10.1037/hea0000530
25. Bektasoglu HK, Hasbahceci M, Yigman S, Yardimci E, Kunduz E, Malya FU. Nonclosure of the Peritoneum during Appendectomy May Cause Less Postoperative Pain: A Randomized, Double-Blind Study. *Pain Research and Management*. 2019;(1):1-6. DOI: 10.1155/2019/9392780
26. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Research*. 2017;(6):1054. DOI:10.12688/f1000research.11101.1
27. Морозов АМ, Жуков СВ, Беляк МА. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 2(27): 62-68. [Morozov AM, Zhukov SV, Belyak MA. Modern ideas about the occurrence of pain syndrome. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;2(27):62-68. (In Russian)]
28. Levene JL, Weinstein EJ, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andreae MH. Local anesthetics and regional anesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children: A Cochrane systematic review and meta-analysis update. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019;(55):116-127. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.12.043
29. Sierżantowicz R, Lewko J, Bitiucka D, Lewko K, Misiak B, Ładny JR. Evaluation of Pain Management after Surgery: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(2):65. DOI: 10.3390/medicina56020065
30. Dario Bugada, Patricia Lavand'homme, Andrea Luigi Ambrosoli, Gianluca Cappelleri, Gloria MR Saccani Jotti, Tiziana Meschi, Guido Fanelli, Massimo Allegri. Effect of Preoperative Inflammatory Status and Comorbidities on Pain Resolution and Persistent Postsurgical Pain after Inguinal Hernia Repair. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016:5830347. DOI: 10.1155/2016/5830347
31. Ling XM, Fang F, Zhang XG, Ding M, Liu QA, Cang J. Effect of parecoxib combined with thoracic

- epidural analgesia on pain after thoracotomy. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(5):880-887. DOI:10.21037/jtd.2016.03.45
32. Lindberg MF, Miaskowski C, Rustøen T, Rosseland LA, Paul SM, Lerdal A. Preoperative Pain, Symptoms, and Psychological Factors related to Higher Acute Pain Trajectories during Hospitalization for Total Knee Arthroplasty. *Public Library of Science*. 2016;11(9):e0161681. DOI: 10.1371/journal.pone.0161681
33. Seo IY, Oh TH, Lee C. Is the amount of carbon dioxide gas used in urologic laparoscopic surgeries associated with postoperative pain? *Investigative and Clinical Urology*. 2020;61(3):284-290. DOI: 10.4111/icu.2020.61.3.284
34. McAlister VC. Tyranny of the pain score question after surgery. *Canadian Journal of Surgery*. 2018;61(6):364-365. DOI: 10.1503/cjs.017418
35. Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management? 2013;118(4):780-782. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866e1
36. Espitalier F, Tavernier E, Remérand F, Laffon M, Fusciardi J, Giraudeau B. Heterogeneity in meta-analyses of treatment of acute postoperative pain: a review. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(6):897-906. DOI: 10.1093/bja/aet250
37. Weng W, Yao C, Poonit K, Zhou X, Sun C, Zhang F, Yan H. Metformin relieves neuropathic pain after spinal nerve ligation via autophagy flux. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(2):1313-1324. DOI: 10.1111/jcmm.14033
38. Шестаков АЛ, Тюрина ЕВ. Анализ частоты формирования хронической послеоперационной боли после торакотомических и видеоторакоскопических операций на пищеводе. *Российский журнал боли*. 2019;17(1):99-100. [Shestakov AL, Tyurina EV. Analysis of the frequency of formation of chronic postoperative pain after thoracotomy and videothoracoscopic operations on the esophagus. *Russian Journal of Pain*. 2019;(17):99-100. (In Russian)]
39. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3
40. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(3):424-429. DOI: 10.1093/bja/aew466
41. Загорюлько ОИ, Медведева ЛА, Белов ЮВ. Проблема хронической послеоперационной боли в России. *Российский журнал боли*. 2017;1(52):67-68. [Zagorul'ko OI, Medvedeva LA, Belov YuV. The problem of chronic postoperative pain in Russia. *Russian Journal of Pain*. 2017;1(52):67-68. (In Russian)]
42. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1123-1133. DOI: 10.1097/00000542-200010000-00038.
43. Яцко АО, Карташов КЕ, Громов ПВ. Хроническая послеоперационная боль. Частота встречаемости фантомной боли после хирургических вмешательств. Диагностика, лечение и профилактика. Материалы V съезда анестезиологов-реаниматологов забайкалья. 2019;(1):74-76. [Yacko AO, Kartashov KE, Gromov PV. Chronic postoperative pain. The incidence of phantom pain after surgery. Diagnostics, treatment and prevention. Materials of the V congress of anesthesiologists-resuscitators of Transbaikalia. 2019;1:74-76. (In Russian)]
44. Clarke H, Woodhouse LJ, Kennedy D, Stratford P, Katz J. Strategies Aimed at Preventing Chronic Post-surgical Pain: Comprehensive Perioperative Pain Management after Total Joint Replacement Surgery. *Physiotherapy Canada*. 2011;63(3):289-304.
45. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2016;71 (1):64-71.
46. Лебедева АВ, Плиева УТ, Морозов АМ. Теории возникновения фантомных болей. Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. 2019;(1):616-618. [Lebedeva AV, Plieva UT, Morozov AM. [Theories of phantom pain. Youth, science, medicine: materials of the 65th All-Russian interuniversity student scientific conference with international participation. 2019;(1):616-618. (In Russian)]
47. Houle TT, Miller S, Lang JE, Booth JL, Curry RS, Harris L, Aschenbrenner CA, Eisenach JC. Day-to-day experience in resolution of pain after surgery. 2017;158(11):2147-2154. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001015
48. Arends S, Böhmer Andreas B, Poels M, Schieren M, Koryllos A, Wappler F, Joppich R. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treated unspecific, and insufficient. *PAIN Reports*. 2020;5(2):p e810. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000810
49. Ecoffey B. Recovery and outcome after minor pediatric surgery. *Minerva Anestesiologica*. 2002;68(5):392-395.
50. Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, Schou-Bredal I. Post-thoracotomy pain syndrome and sensory disturbances following thoracotomy at 6-and 12-month follow-ups. *Journal of Pain Research*. 2017;(10):663-668. DOI:10.2147/JPR.S126639

51. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–1625.

52. Морозов АМ, Сергеев АН, Аскеров ЭМ, Жуков СВ, Беляк МА, Морозова АД, Андреюшин ЛЭ. О возможности использования модернизированной шкалы боли в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(5):81. [Morozov AM, Sergeev AN, Askerov EM, Zhukov SV, Belyak MA, Morozova AD, Andreyushin LE. On the possibility of using the modernized pain scale in clinical practice. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(5):81. (In Russian)]

53. Кадырова ЛР, Акарачкова ЕС, Керимова КС, Котова ОВ, Лебедева ДИ, Орлова АС, Царева ЕВ. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. *Русский медицинский журнал*. 2018;26(7):28–32. [Kadyrova LR, Akarachkova ES, Kerimova KS, Kotova OV, Lebedeva DI, Orlova AS, Careva EV. A multidisciplinary approach to the chronic pain patient. *Russian Medical Journal*. 2018;26(7):28–32. (In Russian)]

54. Грачёв ВИ, Маринкин ИО, Суслонова НВ, Дадаев МХ. Этапы формирования болевого ощущения. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019;35(2):20–28. [Grachyov VI, Marinkin IO, Suslonova NV, Dadaev MH. Stages of pain formation. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019;35(2):20–28. (In Russian)]

55. Абрамова АЮ, Перцов СС. Современные представления о боли. *Медицинская сестра*. 2017;(8):20–25. [Abramova AYU, Percov SS. Modern concepts of pain. *Nurse*. 2017;(8):20–25. (In Russian)]

56. Балязин ВА. Боль - мультидисциплинарная проблема медицины. *Главный врач Юга России*. 2018; 2(60): 4–6. [Pain is a multidisciplinary medical problem. *Chief Physician of the South of Russia*. 2018;2(60):4–6. (In Russian)]

57. Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *The Korean Journal of Pain*. 2018;31(3):155–173. DOI:10.3344/kjp.2018.31.3.155

58. Kraychete DC, Sakata RK, Lannes LO, Bandeira ID, Sadatsune EJ. Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatment. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2016;(66):505–512.

59. Рязанкина АА, Карелов АЕ, Розенгард СА, Глущенко ВА, Рогачев МВ. Выбор схемы терапии фантомной боли после хирургического лечения. *Вопросы онкологии*. 2018;64(1):126–130. [Ryazankina AA, Karelov AE, Rozengard SA, Glushchenko VA, Rogachev MV. Choice of a treatment regimen for phantom pain after

surgical treatment. *Oncology Issues*. 2018;64(1):126–130. (In Russian)]

60. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. Enhanced recovery after surgery: Pain management. *Journal of Surgical Oncology*. 2017;116(5):583–591. DOI: 10.1002/jso.24814

61. Арбух Д. Контроль периоперационной боли. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;(17):4. [Arbuh D. Control of perioperative pain. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(17):4. (In Russian)]

Сведения об авторах

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0003-4213-5379](http://orcid.org/0000-0003-4213-5379)

Сергеев Алексей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-9657-8063](http://orcid.org/0000-0002-9657-8063)

Кадыков Виктор Алексеевич, к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-7516-3467](http://orcid.org/0000-0002-7516-3467)

Жуков Сергей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой заведующего скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-3145-9776](http://orcid.org/0000-0002-3145-9776)

Минакова Юлия Евгеньевна, студентка 5 курса, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-3145-9776](http://orcid.org/0000-0002-3145-9776)

Пичугова Анастасия Николаевна, студентка 5 курса, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0001-8892-7086](http://orcid.org/0000-0001-8892-7086)

Беляк Мария Александровна, студентка 4 курса, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д. 4; тел.: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0001-6125-7676](http://orcid.org/0000-0001-6125-7676)

Author information

Artem M. Morozov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0003-4213-5379](http://orcid.org/0000-0003-4213-5379)

Alexey N. Sergeev, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-9657-8063](http://orcid.org/0000-0002-9657-8063)

Viktor A. Kadykov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-7516-3467](http://orcid.org/0000-0002-7516-3467)

Sergey V. Zhukov, Dr.Med.Sci., Head of the Department of the Head of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-3145-9776](http://orcid.org/0000-0002-3145-9776)

Yulia E. Minakova, 5th year student, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0002-3145-9776](http://orcid.org/0000-0002-3145-9776)

Anastasia N. Pichugova, 5th year student, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0001-8892-7086](http://orcid.org/0000-0001-8892-7086)

Maria A. Belyak, 4th year student, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: 89040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com, [http:// orcid.org / 0000-0001-6125-7676](http://orcid.org/0000-0001-6125-7676)

Дата поступления 05.09.2021

Дата рецензирования 20.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 05 September 2021

Revision Received 20 September 2021

Accepted 29 September 2021

© БЕРЕЖАНСКАЯ С.Б., ЛУКЬЯНОВА Е.А., АБДУРАГИМОВА М.Х.

УДК 616.13/.14-018.74+616.8]-037-056.7-053.3

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23

Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде (обзор литературы)

С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, М.Х. Абдурагимова

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», г. Ростов-на-Дону 344012, Российская Федерация

Резюме. Патологические состояния перинатального периода лежат в основе множества болезней подростков и взрослых, в числе которых особую частоту и значимость имеют болезни центральной нервной системы, уязвимой в период интенсивного ante- и раннего постнатального развития, особенно при соответствующей генетической предрасположенности. Это приводит к развитию патологии, проявляющейся в разные, в том числе, и отдаленные возрастные этапы. В связи с указанным целью обзора явилось обоснование молекулярно-генетических предикторов эндотелиальной дисфункции и ее роли, как пускового механизма, в патогенезе патологии беременности, формировании нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде. Приведена дискуссия о вкладе врожденного и приобретенного в базовых механизмов развития плода, в том числе, мозга и его патологии. Представлены факты в пользу внутриутробно программируемых заболеваний. Обзор написан на основании анализа литературы, приведенной в базах данных eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Pub Med, Web of Science, MEDLINE 2005-2021 гг. с превалированием последних 5-7 лет по ключевым словам: молекулярно-генетические предикторы, преэклампсия, ангиогенез, нейрогенез, фактор роста эндотелия сосудов или VEGF.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, плод, новорожденный, ангиогенез, нейрогенез, полиморфизм генов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Бережанская СБ, Лукьянова ЕА, Абдурагимова МХ. Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):14-23. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23

Molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis in the perinatal period (a literature review)

S.B. Berezhanskaya, E.A. Lukyanova, M.K. Abduragimova

Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344012, Russian Federation

Abstract. Perinatal pathologies serve as the basis for a great variety of diseases in teenagers and adults including the especially frequent and important diseases of the nervous system which is vulnerable during the period of ante- and early postnatal development, especially against the background of genetic predisposition to it. This leads to development of pathology also manifesting at later stages of life. In this connection, the review presents molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis during the perinatal period. The article presents facts related to the influence of endothelial dysfunction as a trigger for pregnancy pathology and fetal-programmed diseases. A discussion regarding the contribution made by the congenital and by the acquired into basic mechanisms of fetal development including the brain and its pathologies.

Key words: endothelial dysfunction, preeclampsia, fetus, newborn, angiogenesis, neurogenesis, genetic polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Berezhanskaya SB, Lukyanova EA, Abduragimova MK. Molecular and genetic predictors of endothelial dysfunction and impairment of angio- and neurogenesis in the perinatal period. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):14-23. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23

Роль перинатального периода для дальнейшего развития и становления нейрофизиологических функций в жизни человека не вызывает сомнений, поскольку на фоне нераспознанных и нелеченных патологических состояний плода инноворожденного развивается множество болезней подростков и взрослых, в числе которых особую частоту и значимость имеют болезни сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [1,2]. Доказано, что в период интенсивного ante- и раннего постнатального развития мозг крайне уязвим для действия неблагоприятных факторов, что при соответствующей генетической предрасположенности может привести к развитию морфо-функциональных нарушений, проявляющихся в последующие возрастные этапы.

Важным фактором в генезисе нейрональных нарушений перинатального периода является церебральная ишемия, обусловленная снижением мозгового кровотока и приводящая не только к кислородной депривации, но и уменьшению поступления глюкозы в мозг. Таким образом, большинство неврологических нарушений этого периода являются результатом комбинации гипоксии и ишемии. Одним из основных условий развития перинатальной гипоксии (ПГ) является нарушение функции плаценты [3, 4].

Общепризнано, что внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного рассматриваются как один из основных патогенетических факторов повреждения мозга. Хроническая гипоксия плода – это состо-

яние длительного и постоянного дефицита кислорода вследствие различных причин, самая распространенная из которых фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Обусловленное этой патологией снижение кровотока в системе «мать-плацента-плод», связанное с нарушением функции плаценты, хроническая гипоксия и гипогликемия вызывают значительные изменения развития ЦНС, обуславливающие снижение как общего объема мозга, так и коры, уменьшение числа нейронов, замедление миелинизации. В результате, гипоксия, как первичный повреждающий фактор, вызывает гибель нейронов. Поврежденные клетки выделяют стрессорные агенты, такие как NO и цитокины, которые провоцируют вторичные отставленные нарушения, приводящие к увеличению области повреждения [5].

Вызванные ПГ повреждения наиболее выражены в коре, базальных ганглиях, гиппокампе, мозжечке, то есть в зонах, регулирующих движение. Наряду с повреждением белого вещества, в процесс вовлекаются кортикальное и субкортикальное серое вещество, уменьшается объем таламуса, гиппокамп, стриатума, базальных ганглиев и мозжечка, увеличивается объем желудочков. Такие изменения структуры мозга определяют формирование морфо-функциональных нарушений (церебральный паралич, эпилепсия, когнитивные нарушения, синдромом ухудшением памяти и способности к обучению) [6]. Наряду с большой значимостью, сохраняющимся интересом и вниманием к указанным причинам и последствиям гипоксии, исследования, посвященные изучению внутриутробно программируемых заболеваний человека, в последние годы стали в центре научных интересов специалистов разных областей знаний: перинатальных и неонатологов, гинекологов, терапевтов, неврологов, генетиков и других [7, 8].

Ранее опубликованные исследования указывают, что у беременных с гестационными гипертензивными расстройствами выявлены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене киназного рецептора вставочного домена (KDR), являющегося основным рецептором фактора роста эндотелия сосудов А. (VEGFA) регулирует развитие сосудистой системы плаценты. Установлено, что два полиморфизма в гене KDR (-604T / C и Val297Ile) связаны с ишемической болезнью сердца [12]. Исследования связи SNP с ПЭ, гестационной гипертензией и задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) выявили что отцовское и неонатальное носительство полиморфизма KDR -604T / C связано с риском преэклампсии и ЗВУР плода.

Установленные однозначные сосудистые нарушения в плаценте при беременности, осложненной ПЭ, и у новорожденных со ЗВУР, с учетом выше приведен-

ных данных, подтверждают повышенный риск развития ишемической болезни сердца у данного контингента детей в старшем возрасте.

Принимая во внимание тяжесть клинических проявлений ПЭ и последующего неблагоприятного прогноза для беременной и плода, имели место в прошлом и продолжают в настоящее время клинические и экспериментальные исследования, включающие математический анализ для выделения женщин, подверженных риску преэклампсии и факторов риска развития ранней преэклампсии при последующей беременности [13, 14]; метаанализ полиморфизмов VEGF, связанных с риском преэклампсии [15, 16]; диагностические показатели скрининга преэклампсии в первом триместре; рутинные клинические исследования на основании индекса пульсации маточной артерии и факторов риска для матери [17].

Многоцентровое исследование, включавшее 2018 случаев ПЭ и 2632 контрольных [15], выявило значимые ассоциации между полиморфизмами VEGF (rs3025039, rs2010963) и риском ПЭ в изучаемой популяции. В ходе анализа обследованных подгрупп обнаружили, что полиморфизм rs3025039 был связан с повышенным риском развития ПЭ среди китайцев, а rs2010963 - в подгруппе европейцев, что подтверждало значимость генетических маркеров для раннего прогнозирования ПЭ.

На основании метаанализов выявлены также ассоциация SNP VEGF и риском диабетической ретинопатии [18], а также с риском развития синдрома поликистозных яичников [19].

Точная патофизиология ПЭ остается неизвестной, но однозначна ее тесная связь с развитием плаценты. Пристальное внимание в этом плане привлекает семейство ангиогенных факторов VEGF, включая VEGFA-D и фактор роста плаценты (PlGF). VEGFA и PlGF, действующие через свои рецепторы VEGFR1 (Flt-1-Fms-подобный рецептор тирозинкиназы-1) и VEGFR2 (KDR), считаются наиболее важными в регуляции раннего развития сосудов плаценты. VEGFA, PlGF, Flt-1 и KDR экспрессируются в ворсинчатых и в неворсинчатых трофобластах, эндотелии ворсинок сосудов, а также в естественных клетках-киллерах, причем уровень их экспрессии изменяется при ПЭ [20, 21].

Эти свойства VEGF привели к исследованию его в качестве потенциальной патофизиологической молекулы при ПЭ. В большинстве исследований сравнивали сывороточные уровни VEGF в кровотоке матери при беременности с ПЭ и при неосложненной беременности. В настоящее время исследователей привлекает и, видимо, диагностически и прогностически более точная и значимая, количественная оценка VEGF и его рецепторов в ткани плаценты. Однако в лите-

ратуре существуют значительные расхождения в отношении уровней плацентарного VEGF при беременности с ПЭ. Сообщалось, что уровни мРНК VEGF в плаценте снижались, повышались или не менялись в случаях тяжелой ПЭ по сравнению с неосложненной контрольной группой [20, 22].

Для уточнения уровня экспрессии мРНК VEGFA в плаценте при ПЭ по сравнению с неосложненной беременностью и получения дополнительных доказательств ее роли при ПЭ выделены беременные с тяжелой формой (в том числе с HELLP-синдромом) и легкой с последующим сравнением плацентарных характеристик VEGFA для этих когорт [23]. Определено, что экспрессия плацентарной мРНК VEGFA была снижена в случаях синдрома ТЭЛА по сравнению с контрольной группой. Снижение было более значительным в категориях с HELLP-синдромом и тяжелой ПЭ. В то же время, в отдельных случаях (на ранней стадии болезни) имела место, напротив, повышенная экспрессия мРНК VEGF у пациенток с тяжелой формой синдрома ТЭЛА по сравнению с контролем. Таким образом, подтверждена гипотеза Sgambati et al., что уровни VEGF могут быть связаны с различной степенью клинической тяжести и предшествовавшей длительности гипертонических расстройств у беременных [22]. Известно, что гипоксические плаценты от беременных с гипертоническими расстройствами стимулируют продукцию VEGF. Следовательно, при тяжелых клинических проявлениях (даже при синдроме ТЭЛА) есть непродолжительное начальное компенсаторное повышение экспрессии плацентарного VEGF при попытке восстановить нормальный кровоток. По мере прогрессирования гипертонической патологии увеличение количества дисфункциональной и поврежденной ткани плаценты приводит к снижению VEGF, несмотря на попытки компенсации. У беременных с HELLP-синдромом, одной из наиболее тяжелых форм ПЭ, уровень VEGF на фоне прогрессирования патологии был самым низким по сравнению с контролем. Истинное кратное изменение VEGF при HELLP-синдроме и группой контроля составило - 13,333 (ниже) [23].

Наряду с ролью VEGF установлено, что его рецептор sFlt-1 при преэклампсии выделяется из плаценты в материнское кровообращение, вызывая дисфункцию эндотелия и повреждение органов [12, 24]. Вариант сплайсинга, sFlt-1 e15a, является наиболее распространенным sFlt-1, полученным из плаценты, и возможно, основной изоформой sFlt-1, способствующей патофизиологии преэклампсии. Для четких характеристик указанного белка, всестороннего изучения его биологической активности, антиангиогенных свойств, данных об уровне его в сыворотке крови при нормальной и преэкламптической беременности про-

ведены sFlt-1 e15a-специфические ИФА [25]. Выявлено, что белок sFlt-1 e15a экспрессировался в синцитиотрофобласте с последующим повышением уровня в сыворотке в динамике беременности, причем уровни sFlt-1 e15a сыворотки увеличивались в 10 раз при ранней преэклампсии по сравнению с нормотензивным контролем. Проведенные исследования подтвердили, что sFlt-1 e15a является биологически активным, способен ингибировать передачу сигналов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-2 и блокировать последующее фосфорилирование протеинкиназы B (Akt). Кроме того, sFlt-1 e15a, обладая антиангиогенными свойствами, уменьшает миграцию эндотелиальных клеток, их инвазию и ингибирует образование трубок из эндотелиальных клеток. Экспериментально доказано, что введение sFlt-1 e15a блокировало ростки, вызванные VEGF, из колец аорты мыши *ex vivo*. Таким образом, четко продемонстрировано, что sFlt-1 e15a увеличивается при преэклампсии, противодействует передаче сигналов VEGF и обладает антиангиогенной активностью [26, 27].

Отражением указанной выше проблемы явились исследования по изучению ангиогенных и антиангиогенных факторов у недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией и без нее. Установлены более высокие уровни sFlt-1 и более низкие уровни VEGF не только у беременных с ПЭ, но и у их новорожденных с низкой к гестационному сроку массой, что свидетельствовало о преобладании антиангиогенных механизмов при ПЭ не только у женщин, но и у детей со ЗВУР [24, 28].

Идея о том, что в основе патогенеза основных осложнений гестации лежит патология эндотелия, принадлежит Roberts et al. [29]. Учитывая, что лежащий в основе ПЭ патогенез все еще остается «неуловимым», от преэклампсии по-прежнему нет лекарства, и роды остаются единственным окончательным лечением, за последние два десятилетия были продолжены изыскания и рассматриваются различные механизмы, вызывающие ПЭ, включая дефектную плаценту, дисбаланс циркулирующих ангиогенных факторов, плацентарную ишемию и гипоксию, аномальное иммунное взаимодействие на границе раздела матери и плода и путь ренин-ангиотензин [30]. Среди них повышенные антиангиогенные факторы, такие как Flt-1 и эндоглин (ENG), признаны ключевыми патогенными медиаторами материнской преэклампсии и вместе с лептином (LEP) и регулятором биодоступности инсулиноподобного фактора роста паппализином 2 (PAPP2) представлены в качестве биомаркеров диагностики и прогнозирования преэклампсии. Тем не менее, отсутствие четкой достоверности этих маркеров ограничивают широкое применение их в клинической практике, требуя более жесткие клинические испытания

для разработки новых диагностических критериев и оценки их эффективности и чувствительности. Таким образом, открытие новых биомаркеров на основе более глубокого понимания патологии заболевания остается актуальной задачей [31, 32].

Чрезвычайно важно помнить, что преэклампсию можно разделить на раннюю (<34 недель беременности) и позднюю преэклампсию (≥ 34 недель беременности) в зависимости от времени появления клинических симптомов. Хорошо известно, что раннее развитие ПЭ связывают с аномальной плацентой, вторичной по отношению к дефектному ремоделированию спиральных артерий матки, в то время как развитие ПЭ после 34 недель более вероятно из-за дисбаланса между старением плаценты и предрасположенностью матери к сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям. Тем не менее, детали различий между указанными формами ПЭ все еще плохо изучены, в связи с чем в настоящем исследовании [33] авторы интегрировали общедоступные ресурсы и провели системное сравнение транскриптомов плацентарной и периферической крови для изучения внутриутробных и материнских различий при разных формах ПЭ и их контрольными группами. Результаты продемонстрировали фундаментальные патологические различия между ними и выявили специфические транскрипты материнской крови в качестве биомаркеров соответственно каждой форме, в связи с чем предложено рассматривать их как две разные болезни с разными маркерами. Сравнительное транскриптомное профилирование плаценты от пациентов с ранней и поздней формами обнаружило, что количество дифференциально экспрессируемых генов (DEG) у женщин при раннем развитии ПЭ было намного больше по сравнению с таковым в группе контроля и поздним развитием ПЭ, подтверждая, что ранняя форма ПЭ является плацентарной болезнью. Стоит отметить, что при сравнении профилей экспрессии генов при обеих формах болезни обнаружено большое количество DEG, указывающих на дифференциальные отличия плацент в указанных формах ПЭ. Кластеризация DEG для обеих форм преэклампсии и их контролей также показала значительное расхождение между группами. Экспрессия генов с поздней ПЭ была ближе к нормальной беременной плаценте. Важно отметить, что уровни экспрессии нескольких известных патогенных факторов и диагностических маркеров преэклампсии, таких как Flt-1, ENG, LEP и PAPPA2, были намного выше в плаценте при ранней форме, указывая на то, что их роль в патологии и диагностике преэклампсии может быть ограничена только данной формой.

Во время нормальной имплантации плаценты клетки вне ворсинчатого трофобласта проникают

глубоко в эндометрий до уровня миометрия, что приводит к ремоделированию спиральных артерий матки на границе раздела матери и плода для обеспечения его питания. Известно, что дисфункция инвазии трофобластов вызывает неполное ремоделирование спиральных артерий, что, в свою очередь, приводит к гипоксии и оксидативному стрессу в плаценте, вызывая преэкламптические симптомы [30, 34]. В этот процесс вовлечены многие типы клеток из плаценты и эндометрия [35, 36]. Недавно построенный одноклеточный атлас интерфейса матери и плода предоставил возможность определить специфичность клеточной экспрессии дифференциально экспрессируемых генов, которые идентифицировали разные формы, и, следовательно, позволили определить популяцию клеток, ответственную за заболевание [37]. Полученные данные включали большое количество новых дифференциально экспрессируемых генов (DEG), часть из которых при ранней форме активировалась (например, WDR86, CDO1, GREM2), другие, напротив, подавлялись (FAM167B, RAC3, PNMA1), а некоторые (TPTE и MART) были согласованно изменены при обеих формах.

Поиск общих активируемых или подавленных DEG между отдельными формами ПЭ идентифицировал только 15 и 8 генов, причем большинство из них были некодирующими РНК с неизвестными функциями.

Исследование ключевых биологических процессов и сигнальных путей, лежащих в основе DEGs при разных формах ПЭ, позволило по-новому взглянуть на некоторые патогенетические механизмы дисфункции плаценты при преэклампсии. Например, низкие уровни экспрессии белков базальной мембраны (ламнина) связаны с ПЭ, но их патогенная роль неоднозначна. Обнаружено, что «сборка базальной мембраны» при ранней форме была исключительно обогащена подавляющими DEGs, указывая, что дисфункция ламинина может нарушать сборку базальной мембраны и, таким образом, запускать эту форму ПЭ [34].

В целом плацентарные клетки границы раздела матери и плода могут быть сгруппированы в 15 субпопуляций, включая вневорсинчатый трофобласт, ворсинчатый цитотрофобласт синцитиотрофобласт, эндотелиальные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки и макрофаги. Клеточно-специфические гены были идентифицированы и с помощью математического анализа определена клеточная специфичность экспрессии DEG для каждой субпопуляции. В общей сложности 94 активированных и 206 подавленных DEG были специфически экспрессированы по типу клеток при ранней ПЭ, тогда как только 16 и 6 соответствующих DEG были обнаружены при поздней. Активированные DEGs ранней формы были высоко

обогащены ворсинчатым трофобластом, что подтвердило его роль в патогенезе ранней преэклампсии.

Высокое сходство, как указано ранее, транскриптомов плаценты между поздней формой ПЭ и здоровой контрольной группой предполагает, что дисфункция плаценты не является ее основной причиной. Сравнение транскриптомов материнской периферической крови между различными формами преэклампсии и соответствующими контрольными группами выявило, что количество DEG в ранней форме было небольшим, в то время как тяжелые, так и нетяжелые поздние ПЭ имели очевидные различия в профилях экспрессии генов по сравнению с их соответствующими контролями. Корреляционный анализ образцов подтвердил различие транскриптомов материнской крови между формами ПЭ.

Таким образом, картирование DEGs в ранних формах ПЭ в атлас клеток интерфейса матери и плода позволило идентифицировать 35 факторов, происходящих от клеток вневорсинчатого трофобласта и ворсинчатого цитотрофобласта, в числе которых и указанные ранее Flt-1, ENG, LEP и RPPA2. Прямой контакт трофобластов с материнской кровью в маточных спиральных артериях позволяет этим секретируемым плацентой белкам высвобождаться в материнское кровообращение и быть обнаруженными в периферической крови. Сравнительный и сетевой анализ DEGs в транскриптомах клеток крови при поздней ПЭ также позволил идентифицировать потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени для указанной формы. Так, уровни мРНК IGF2 и ORMDL3 были чрезвычайно снижены в материнской крови пациентов с тяжелой формой ПЭ. Так же RGS2 и гематопоэтический экспрессируемый гомеобокс (HNEX) были подавлены, а рецептор тромбосана A2 (TBXA2R) был усилен у пациентов с легкой формой [33]. Кроме того, идентифицированы несколько сигнальных путей и регуляторов, определяющих тяжесть ПЭ. Таким образом предоставлены убедительные доказательства, позволяющие характеризовать две ранее рассмотренные формы преэклампсии как две формы болезни [38, 39].

Приведенные данные свидетельствуют о высоком интересе, значимости и в связи с этим большим числе исследований по диагностике, прогнозированию плацентарной недостаточности, особенно на ранних сроках беременности, включая многочисленные параметры, в числе которых особая роль принадлежит VEGF и его рецепторам, существенно влияющим на процессы ангиогенеза.

Установлено снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников (ЕРС) и увеличение количества естественных киллеров в периферической крови в первом триместре при развитии преэ-

клампсии в последующем, что было расценено как ранние маркеры прогнозирования преэклампсии и неудовлетворительного фетального неврологического прогноза для потомства [40, 41].

В этой связи логично напомнить, что перинатальная гипоксия-ишемия (ГИ) тесно связана с широким спектром неврологических нарушений у детей. Ключевыми процессами, необходимыми для восстановления после их повреждения, является увеличение числа предшественников, способных регенерировать поврежденные клетки, и направление их дифференцировки к типам клеток, которые необходимо заменить. Поскольку гипоксия индуцирует выработку VEGF, логично предположить, что именно разные изоформы VEGF по-разному будут влиять на пролиферацию и дифференцировку предшественников субвентрикулярной зоны головного мозга плода (SVZ) и могут быть ключевыми медиаторами восстановления тканей после повреждения ГИ.

В экспериментальном исследовании во время острой ГИ VEGF-A и VEGF-C были введены в SVZ, что способствовало, во-первых, увеличению диаметра кровеносных сосудов SVZ. В динамике наблюдения выявлено, что VEGF-A способствовал дифференцировке астроцитов из глиальных предшественников SVZ, тогда как VEGF-C стимулировал пролиферацию как ранних, так и поздних предшественников олигодендроцитов, которая могла быть ограничена или устранена путем блокирования VEGFR-3. В целом, эти результаты подтвердили, что проведенные исследования дают новое понимание сигналов, которые координируют реактивные ответы предшественников в SVZ на ГИ плода и новорожденного. Следовательно, факторы, которые увеличивают продукцию VEGF-C, и/или агонисты, стимулирующие VEGFR-3, могут стимулировать и развитие клеток-предшественников олигодендроцитов, усиление миелинизации после перинатального повреждения головного мозга [42].

Принимая во внимание особую роль VEGF и его рецепторов в процессах перинатального васкуло- и ангиогенеза, становится понятной вероятность формирования в отдаленные периоды отчетливого сердечно-сосудистого фенотипа, включая измененную сердечно-сосудистую структуру и функцию, снижение переносимости физической нагрузки, а также повышенный риск инсульта и развития других нарушений кровообращения. Преждевременное рождение общепризнано серьезным фактором риска сердечной недостаточности у молодых людей. Недавние исследования подростков и молодых людей показали повышенную частоту артериальной или легочной гипертензии, сосудистой дисфункции, а также значительные кардиальные нарушения [43, 44]. Это обосновывает и подчеркивает важность клинических ис-

следований и экспериментальных работ, изучающих основные патофизиологические механизмы, ответственные за повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний в этой популяции. Исследования, проводимые по всему миру, неуклонно показывают зависимость между степенью недоношенности и частотой повышения АД у взрослых, что неизбежно приводит к увеличению риска смертности от инсульта и патологии, обусловленной другими сосудистыми заболеваниями [2].

Отмечено, что у женщин, родившихся недоношенными, более распространены осложнения беременности, при этом риск гестационной гипертензии и преэклампсии увеличивается вдвое. Kajantie et al. [45] сообщили, что у женщин, родившихся до 34 недель, по сравнению с доношенными, частота ишемической болезни сердца увеличивается примерно в 2 раза. В то же время, преждевременные роды, часто связанные с острым дистрессом у матери и новорожденного, повышают уязвимость недоношенных новорожденных к стрессовым внутриутробным и внематочным условиям окружающей среды и позволяют предполагать, что механизмы, связанные с преждевременными родами, могут способствовать формированию гипертонии в будущем. Действительно, существуют сообщения, указывающие на ключевую роль уровня зрелости сосудистой сети, развития почек и функции нейроэндокринной системы, включая аномалии ренин-ангиотензиновой системы, в патогенезе сосудистых осложнений и гипертензии у субъектов, родившихся недоношенными [46]. Уменьшение плотности микрососудов и снижение способности прорастания капилляров являются основными детерминантами повышенного сопротивления сосудов, что приводит в последующем к прогрессированию гипертонии. Механизмы, связывающие высокое артериальное давление с нарушением функции капилляров, включают окислительный стресс эндотелия, усиление антиангиогенной активации и преждевременное старение сосудов, что приводит к нарушению их пролиферативной и регенеративной способности.

Эти факторы уже в антенатальном и раннем постнатальном периодах будут напрямую влиять на прорастание капилляров за счет уменьшения стимуляции проангиогенных факторов резидентными эндотелиальными клетками и привлечения эндотелиальных клеток-предшественников в местную неоваскуляризацию [47, 48].

Обнаружены более высокие уровни ранних и поздних ЕРС в пуповинной крови недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными. Повышенное количество ранних эндотелиальных клеток-предшественников в периферической крови недоношенных новорожденных возможно является

одним из патогенетических факторов повреждения сетчатки [49]. Machalinska et al. подтвердили, что у недоношенных новорожденных с гипоксической ретинопатией повышенные уровни VEGF и IGF-1 в крови коррелировали с аномалиями сетчатки, что указывает на то, что эти трофические факторы могут быть предикторами аномальных исходов нервного развития, включая сетчатку [50]. Несмотря на то, что у недоношенных новорожденных наблюдается большее количество ЕРС в пуповинной крови, чем у доношенных новорожденных, было обнаружено, что эти клетки, особенно подтип ЕРС с высокими пролиферативными и ангиогенными свойствами (эндотелиальные колониеобразующие клетки) обладают дисфункциональными ангиостатическими свойствами. Выявлено, что популяция ЕРС у недоношенных более уязвима к экзогенным факторам, таким как оксидативный стресс, а ускоренное их старение в пуповинной крови обусловлено сниженной экспрессией белка SIRT1 [51, 52].

Приведенные данные о фетальных дисфункциональных ангиостатических свойствах чрезвычайно важны, поскольку могут существенно влиять на структурные и функциональные особенности головного мозга и определять прогноз фетального программирования как ближайших, так и отдаленных эпигенетических нарушений в нем и других органах и системах плода.

Интерес исследователей к ПЭ определяется не только отсутствием ясности в вопросах ее этиологии, причин развития тяжелой патологии у беременной, ее плода и новорожденного. Долгосрочные последствия от преэклампсии матери для здоровья и развития выжившего ребенка долгое время вызвали много вопросов, разногласий и на сегодняшний день вопрос вклада врожденного и приобретенного в базовых механизмах развития мозга остается актуальной дискуссионной темой среди ученых. В последние годы широкое звучание получила связь нейроповеденческого развития ребенка с геномным импринтингом на фоне ПЭ [1].

Было показано, что плацента вырабатывает ряд нейропептидных гормонов (гонадотропин, кортикотропный, тиреотропный - релизинг гормоны, соматостатин, окситоцин, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, хорионический кортикотропин, адренкортикотропный гормон), аналогичных тем, которые вырабатываются гипоталамусом и гипофизом [53]. Быстрые достижения в открытии интегрированной регуляции гомеостаза нейропептидов в головном мозге и плаценте привели к концепции, что плацента может быть подобна «третьему мозгу», связывающему развитый (материнский) и развивающийся (эмбриональный) мозг. Нарушения со

стороны матери передаются плоду через плаценту в виде экспрессии транспортеров, которые регулируют транспорт глюкозы, аминокислот и витаминов, необходимых для роста и развития. Таким образом, плацента служит «главным регулятором» в утробе матери и играет высокофункциональную роль в формировании развития плода [53, 54].

Около 70% известных импринтированных генов экспрессируются в плаценте [55], ряд из них играет критическую роль в регуляции роста и развития плодовой поверхности плаценты, плода и в инструктировании постнатального развития. В зависимости от их функциональной роли импринтированные гены были разделены на четыре основные категории: гены, которые непосредственно регулируют рост плода; гены, которые косвенно регулируют рост плода, изменяя функцию плаценты; гены, которые постнатально модулируют метаболические процессы; и гены, которые связаны с исходами нервного развития младенцев и изменяют их поведение постнатально [56, 57]. Было обнаружено, что импринтированные гены реагируют на обычные раздражители окружающей среды. Например, периконцептуальное и пренатальное воздействие как недостаточного, так и чрезмерного потребления питательных веществ матерью оставляет устойчивые сигналы в профиле метилирования нескольких импринтированных доменов, включая импринтированные гены INS, IGF2, GNASAS и MEG3 [8, 58, 59].

Познание молекулярных механизмов программирования плода через воздействие медицинских проблем, связанных с беременностью, таких как преэклампсия и гипертензия, вызванная беременностью, является той областью исследования, которая позволит сделать важный шаг к предотвращению пожизненных негативных последствий для развития соматического и нервно-психического здоровья потомства.

Литература / References

1. Nomura Y, John RM, Janssen AB, Davey C, Finik J, Buthmann J, Glover V, Lambertini L. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(6):1319-1329. DOI: 10.1007/s00404-017-4347-3
2. Gródecka-Szwajkiewicz D, Ulańczyk Z, Zagrodnik E, Łuczowska K, Rogińska D, Kawa MP, Steciewicz I, Safranow K, Machaliński B. Differential Secretion of Angiopoietic Factors and Expression of MicroRNA in Umbilical Cord Blood from Healthy Appropriate-For-Gestational-Age Preterm and Term Newborns-in Search of Biomarkers of Angiogenesis-Related Processes in Preterm Birth. *International Journal*

of Molecular Sciences. 2020;21(4):1305. DOI: 10.3390/ijms21041305

3. Суханова ЮА, Себенцова ЕА, Левицкая НГ. Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах. *Нейрохимия*. 2016;33(4):276-292. [Suhanova JuA, Sebencova EA, Levickaja NG. Acute and delayed effects of perinatal hypoxic brain damage in children and in model experiments on rodents. *Neurochemistry*. 2016;33(4):276-292. (In Russian)]

4. Mir IN, Chalak LF, Brown LS, Johnson-Welch S, Heyne R, Rosenfeld CR, Kapadia VS. Impact of multiple placental pathologies on neonatal death, bronchopulmonary dysplasia, and neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Pediatric Research*. 2020;87(5):885-891. DOI: 10.1038/s41390-019-0715-y

5. Wang Z, Zhan J, Wang X, Gu J, Xie K, Zhang Q, Liu D. Sodium hydrosulfide prevents hypoxia-induced behavioral impairment in neonatal mice. *Brain Research*. 2013;(1538):126-134. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.043

6. Журавин ИА, Дубровская НМ, Туманова НЛ. Постнатальное физиологическое развитие крыс после острой пренатальной гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2003;89(5):522-532. [Zhuravin IA, Dubrovskaja NM, Tumanova NL. Postnatal physiological development of rats after acute prenatal hypoxia. *I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2003;89(5):522-532. (In Russian)]

7. Мелкозёрова ОА, Башмакова НВ, Волкова ЕВ, Третьякова ТБ, Чистякова ГН. Молекулярно-генетические аспекты фетального программирования аномальных маточных кровотечений пубертатного периода: роль синдрома эндотелиальной дисфункции. *Проблемы репродукции*. 2016;22(3):28-36. [Melkozorova OA, Bashmakova NV, Volkova EV, Tretjakova TB, Chistjakova GN. Molecular and genetic aspects of fetal programming of abnormal uterine bleeding during puberty: the role of endothelial dysfunction syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(3):28-36. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro201622328-36

8. Нетребенко ОК, Щеплягина ЛА, Грибакин СГ. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. *Лечение и профилактика*. 2020;10(1):29-35. [Netrebenko OK, Shhepljagina LA, Gribakin SG. Metabolic programming and epigenetics in pediatrics. *Disease Treatment and Prevention*. 2020;10(1):29-35. (In Russian)]

9. Дорофиев НН. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(68):107-116. [Dorofienko NN. The role of the vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changing its activity.

Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2018;(68):107-116. (In Russian)] DOI: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210

10. Oh NJ, Ryu KY, Jung CN, Yi SY, Kim SR. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the uterus of patients with leiomyoma or adenomyosis. *Obstet Gynaecol Research*. 2013;39(2):536-542. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01980.x

11. Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Страмбовская НН, Колмакова КА. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. *Гинекология*. 2019;(1). [Belokrinickaja TE, Frolova NI, Strambovskaia NN, Kolmakova KA. Vasoactive genes as molecular genetic predictors of severe preeclampsia. *Gynecology*. 2019;(1). (In Russian)] DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190231

12. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, Roberts CT. Single-Nucleotide Polymorphisms in the KDR Gene in Pregnancies Complicated by Gestational Hypertensive Disorders and Small-for-Gestational-Age Infants. *Reproductive Sciences*. 2012;(19):547-554. DOI: 10.1177 / 1933719111428520

13. Wainstock T, Sergienko R, Sheiner E. Who Is at Risk for Preeclampsia? Risk Factors for Developing Initial Preeclampsia in a Subsequent Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1103. DOI: 10.3390/jcm9041103

14. Sufriyana H, Wu YW, Su EC. Artificial intelligence-assisted prediction of preeclampsia: Development and external validation of a nationwide health insurance dataset of the BPJS Kesehatan in Indonesia. *EBioMedicine*. 2020;(54):102710. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102710

15. Duan W, Xia C, Wang K, Duan Y, Cheng P, Xiong B. A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of preeclampsia. *Bioscience Reports*. 2020;40(5):BSR20190209. DOI: 10.1042/BSR20190209

16. Wang X, Sun T, Chen G, Gao H. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Pre-Eclampsia Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Immunological Investigations*. 2020;49(1-2):120-133. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812

17. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, Álvarez S, Toro V, Calvo A, Kusanovic JP, Monteiro LJ, Schepeler M, Nien JK, Martinez J, Illanes SE. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):182. DOI: 10.3390/diagnostics10040182

18. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *Journal of Diabetes*. 2017;9(8):738-753.

DOI: 10.1111/1753-0407.12480

19. Zhao J, Li D, Tang H, Tang L. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with polycystic ovarian syndrome risk: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*. 2020;18(1):18. DOI: 10.1186/s12958-020-00577-0

20. Nikuei P, Malekzadeh K, Rajaei M, Nejatizadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015;(13):251-262.

21. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human Reproduction Update*. 2012;(18):436-457. DOI: 10.1093/humupd/dms011

22. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Seminars in Nephrology*. 2017;(37):386-397. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011

23. Agarwal R, Kumari N, Kar R, Chandra N, Nimesh A, Singh A, Radhakrishnan G. Evaluation of Placental VEGFA mRNA Expression in Preeclampsia: A Case Control Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2019;69(2):142-148. DOI: 10.1007/s13224-018-1128-2

24. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Błazewicz A. Angiogenic Imbalance as a Contributor of Preeclampsia. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2018;19(10):797-815. DOI: 10.2174/1389201019666180925115559

25. Eddy AC, Chapman H, George EM. Heparanase regulation of sFLT-1 release in trophoblasts in vitro. *Placenta*. 2019;(85):63-68. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.07.004

26. Palmer KR, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. *Molecular Human Reproduction*. 2017;23(2):69-78. DOI: 10.1093/molehr/gaw077

27. Eddy AC, Chapman H, Brown DT, George EM. Differential regulation of sFLT-1 splicing by U2AF65 and JMJD6 in placental-derived and endothelial cells. *Bioscience Reports*. 2020;40(2):BSR20193252. DOI: 10.1042/BSR20193252

28. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS. Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Preterm Neonates Born to Mothers with and without Preeclampsia. *American Journal of Perinatology*. 2015;32(12):1185-1190. DOI: 10.1055/s-0035-1552932

29. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1986;93(10):1049-1059. DOI: 10.1111 /

j.1471-0528.1986.tb07830.x

30. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*. 2019;124(7):1094-1112.
31. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhrE study. *Hypertension*. 2018;71(2):306-316.
32. Leanos Miranda A, Navarro Romero CS, Sillas Pardo LJ, Ramirez Valenzuela KL, Isordia Salas I, Jimenez Trejo LM. Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. *Hypertension*. 2019;74(4):991-997.
33. Guo F, Zhang B, Yang H, Fu Y, Wang Y, Huang J, Cheng M, Li X, Shen Z, Li L, He P, Xiang AP, Wang S, Zhang H. Systemic transcriptome comparison between early-And late-onset pre-eclampsia shows distinct pathology and novel biomarkers. *Cell Proliferation*. 2020:e12968. DOI: 10.1111/cpr.12968
34. Ma K, Jin H, Hu R, Xiong Y, Zhou S, Ting P, Cheng Y, Yang Y, Yang P, Li X. A proteomic analysis of placental trophoblastic cells in preeclampsia-eclampsia. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014;69(2):247-258. DOI: 10.1007/s12013-013-9792-4
35. Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage T, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2019;76(18):3479-3496. DOI: 10.1007 / s00018-019-03104-6
36. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019;146(22):dev163428. DOI: 10.1242/dev.163428
37. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, Park JE, Stephenson E, Polański K, Goncalves A, Gardner L, Holmqvist S, Henriksson J, Zou A, Sharkey AM, Millar B, Innes B, Wood L, Wilbrey-Clark A, Payne RP, Ivarsson MA, Lisgo S, Filby A, Rowitch DH, Bulmer JN, Wright GJ, Stubbington MJT, Haniffa M, Moffett A, Teichmann SA. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563(7731):347-353. DOI: 10.1038/s41586-018-0698-6
38. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Seminars in Nephrology*. 2011;31(1):47-58. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.005
39. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, Ho S, Hallahan T, Kliman HJ, McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Gynecology*. 2018;218(1):126.e1-126.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.024
40. Laganà AS, Giordano D, Loddo S, Zoccali G, Vitale SG, Santamaria A, Buemi M, D'Anna R. Decreased Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and increased Natural Killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia: a case-control analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(4):867-872. DOI: 10.1007/s00404-017-4296-x
41. Ульянина ЕВ, Фаткуллин ИФ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):220-223. [Ul'janina EV, Fatkullin IF. The role of vascular endothelial growth factor in the prognosis of vascular disorders in pregnant women with fetal development delay syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(2):220-223. (In Russian)] DOI:10.17750/KMJ2015-220
42. Bain JM, Moore L, Ren Z, Simonishvili S, Levison SW. Vascular endothelial growth factors A and C are induced in the SVZ following neonatal hypoxia-ischemia and exert different effects on neonatal glial progenitors. *Translational Stroke Research*. 2013;4(2):158-170. DOI: 10.1007/s12975-012-0213-6
43. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy A.K. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;(69):2634-2642. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.572
44. Naumburg E, Söderström L, Huber D, Axelsson I. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in children and young adults. *Pediatric Pulmonology*. 2017;(52):636-641. DOI: 10.1002/ppul.23633
45. Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary Heart Disease and Stroke in Adults Born Preterm—The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2015;(29):515-519. DOI: 10.1111/ppe.12219
46. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Shaltout HA, O'Shea TM, Washburn LK. Obesity is Associated with Higher Blood Pressure and Higher Levels of Angiotensin II but Lower Angiotensin-(1-7) in Adolescents Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2019;(205):55-60.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.058
47. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, Singhal A, Lucas A, McCormick K, Shore AC, Leeson P. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*. 2015;(65): 607-614. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04662
48. De Bock K, Georgiadou M, Carmeliet P. Role

of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metabolism*. 2013;(18):634-647. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.001

49. Machalinska A, Modrzejewska M, Kotowski M, Dziedzicko V, Kucia M, Kawa M, Safranow K, Baskiewicz-Masiuk M, Modrzejewska A, Karczewicz D, Rudnicki J, Machalinski B. Circulating stem cell populations in preterm infants: Implications for the development of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2010;(128):1311-1319. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.221

50. Machalińska A, Modrzejewska M, Dziedzicko V, Kotowski M, Safranow K, Herbowska A, Karczewicz D. Evaluation of VEGF and IGF-1 plasma levels in preterm infants--potential correlation with retinopathy of prematurity, clinical implications. *Klinika Oczna*. 2009;(111):302-306.

51. Vassallo PF, Simoncini S, Ligi I, Chateau AL, Bachelier R, Robert S, Morere J, Fernandez S, Guillet B, Marcelli M, Tellier E, Pascal A, Simeoni U, Anfosso F, Magdinier F, Dignat-George F, Sabatier F. Accelerated senescence of cord blood endothelial progenitor cells in premature neonates is driven by SIRT1 decreased expression. *Blood*. 2014;(123):2116-2126. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484956

52. Bertagnolli M, Nuyt AM, Thébaud B, Luu TM. Endothelial Progenitor Cells as Prognostic Markers of Preterm Birth-Associated Complications. *Stem Cells Translational Medicine*. 2017;(6):7-13. DOI: 10.5966/sctm.2016-0085

53. Lambertini L, Lee M-J, Marsit JC, Che J. Genomic imprinting in human placenta. Chapter 17. Recent Advances in Research on the Human Placenta. *Ed by Jing Zheng. Rijeka, Croatia; InTech*. 2012:357-378. DOI: 10.5772 / 32346

54. Каркашадзе ГА, Савостьянов КВ, Макарова СИ, Намазова-Баранова ЛС, Маслова ОИ, Яцык ГВ. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических

перинатальных поражений центральной нервной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(5):440-451. [Karkashadze GA, Savost'janov KV, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Maslova OI, Jacyk GV. Neurogenetic aspects of hypoxic-ischemic perinatal lesions of the central nervous system. *Current Pediatrics*. 2016;15(5):440-451. (In Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1618

Сведения об авторах

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», адрес: Российская Федерация, 344012, г.Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел: +7(928)1772960; e-mail: mazyar36@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Лукьянова Елена Анатольевна, к.м.н., заведующая Педиатрическим отделением №1 НИИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», адрес: Российская Федерация, 344012, г.Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел: +7(918)5543775; e-mail: ele52140175@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9090-2694>

Абдуразимова Марина Худавердиевна, аспирант, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет», адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел: +7(928)1662277; e-mail: marishka_m90@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Author information

Sofia B. Berezhanskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Chief Researcher of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)1772960; e-mail: mazyar36@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Elena A. Lukyanova, Cand.Med.Sci., head of the Pediatric Department №1 of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(918)5543775; e-mail: ele52140175@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9090-2694>

Marina K. Abduragimova, graduate student of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)1662277; e-mail: marishka_m90@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Дата поступления 11.08.2021

Дата рецензирования 17.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 11 August 2021

Revision Received 17 September 2021

Accepted 29 September 2021

© РОЗЕНФЕЛЬД И. И.

УДК 617-089.844

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-24-31

Обзор современных методов оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И. И. Розенфельд

Тверской государственный медицинский университет, Тверь 170100, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен обзор литературы с 2011 по 2020 годы, посвященной результатам оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Малые грыжи встречаются с частотой около 90%. В исследовании были подняты современные проблемы, возникающие при использовании различных хирургических методов лечения данной патологии. Основываясь на обзоре отечественной и зарубежной литературы, определить преимущества лапароскопических антирефлюксных операций перед консервативным лечением и открытыми методиками. Поиск материала проводился по следующим базам данных Scopus, Web of science, PubMed, e-library, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, AGRIS. Ключевые слова, которые использовались в поиске: «малые диафрагмальные грыжи», «оперативное лечение», «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Целью поиска литературы явилось выявление основных показаний, критериев выбора методик при проведении лапароскопических антирефлюксных операций, а также сравнение результатов по частоте рецидивов и осложнений задней крурорафии и фундопликации по Ниссену. Сравнение различных оперативных техник фундопликаций и определение наиболее оптимальной, улучшающей качество жизни пациентов. Были определены преимущества лапароскопических антирефлюксных операций перед консервативным лечением и открытыми методиками.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; малые диафрагмальные грыжи; лапароскопическая антирефлюксная операция; задняя крурорафия, фундопликация по Ниссену.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Розенфельд ИИ. Обзор современных методов оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):24-31. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-24-31

A review of modern methods for operative treatment of small diaphragmatic hernias and gastroesophageal reflux disease

I. I. Rosenfeld

Tver State Medical University, Tver 170100, Russian Federation

Abstract. The article presents a review of literature dated 2011-2020 devoted to results of surgical treatment of small diaphragmatic hernias and gastroesophageal reflux disease. Small hernias are encountered with the frequency of 90%. The study discusses modern problems in application of different surgical methods for treatment of this pathology. Based on the review of domestic and foreign literature, we aimed to determine advantages of laparoscopic ant-reflux surgery versus conservative treatment and open surgery methods. Search for the materials was carried out in Scopus, Web of science, PubMed, e-library, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar and AGRIS databases. The keywords used were "small diaphragmatic hernias", "operative treatment" and "gastroesophageal reflux disease". The purpose of search for literature was to reveal main indications and selection criteria for laparoscopic ant-reflux surgery as well as to draw a comparison between results of cruroraphia and Nissen fundoplication by the frequency of relapse and complications. Additionally, we aimed to compare different operative techniques for fundoplication and to determine the most optimal one for improvement of the patients' quality of life. Advantages of laparoscopic anti-reflux surgery in comparison with conservative treatment and open surgery methods have been revealed.

Key words: gastroesophageal reflux disease, small diaphragmatic hernias, laparoscopic anti-reflux surgery, posterior cruroraphia, Nissen fundoplication.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Rosenfeld II. A review of modern methods for operative treatment of small diaphragmatic hernias and gastroesophageal reflux disease. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):24-31. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-24-31

Целью статьи является поиск оптимальной методики оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В 2015 году исследование «LOTUS» показано достоверное преимущество лапароскопической операции над консервативным лечением с применением эзомепразола. Было выявлено различие методов лечения по частоте бессимптомной ремиссии (91% при лапароскопической операции и 86% при консервативном лечении), осложнений (24 и 28%), по достоверно

большей частоте дисфагии (5 и 11%) и метеоризма (40 и 72%) в хирургической группе [1].

В исследовании 2016 года M. Anvari et al. была доказана достоверная разница в пользу лапароскопической операции по рефлюксной симптоматике и качеству жизни, при отсутствии разницы по данным рН – метрии и частоте безуспешных интервенций (11,8 и 16,0% соответственно) [2].

В 2016 году метаанализ N. Rickenbacher также выявил достоверное улучшение качества жизни после

лапароскопической операции по сравнению с консервативным лечением. Однако при этом значительная часть прооперированных пациентов принимала ингибиторы протонной помпы [3].

В 2018 году метаанализ на 1032 пациентах позволил выявить достоверное преимущество лапароскопической операции над консервативным лечением. Оно заключалось в улучшении качества жизни пациентов в послеоперационном периоде, а также меньшей частотой послеоперационных осложнений и дисфагии [4].

В исследовании «REFLUX» была получена достоверная разница в пользу лапароскопической операции по частоте осложнений, качеству жизни, проценту пациентов, нуждающихся в ингибиторах протонной помпы (44 и 82%), при отсутствии разницы по частоте дисфагии, метеоризма и «gas – bloat» синдрома (синдрома вздутия) [5].

Обзор D. Glatzel et al., изучавших показатель «стоимость-эффективность», также выявил преимущество лапароскопической операции над консервативным лечением, причём эффект от проведённой операции сохранялся в отдалённом периоде через 3 года и 5 лет. Необходимо отметить, что наиболее эффективными ингибиторами протонной помпы, которые фигурировали в указанных работах, были пантопразол, эзомепразол и рабепразол [6].

Показание к эндоскопическому оперативному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы достаточно чётко определены в клинических рекомендациях «SAGES». Из данных рекомендаций следует, что хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и малых грыж эквивалентно по эффективности консервативному лечению и должно быть предложено определённым пациентам при условии достаточного опыта хирурга (I уровень доказательности). Согласно рекомендациям «SAGES», лапароскопическая фундопликация выполняется при неудачном консервативном лечении, при наличии осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (болезни пищевода, язвенной стриктуре) и наличии внепищеводных осложнений (бронхиальной астмы, хронического ларингита и другой патологии). Пациенты должны отвечать на терапию ингибиторами протонной помпы, что сказано в клинических рекомендациях по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни «EAES» [7].

Метаанализ M. J. Peters показал достоверное преимущество лапароскопических антирефлюксных операций перед открытыми вмешательствами по продолжительности пребывания в стационаре (среднее отличие — 2,7 дней), по сроку нетрудоспособности (среднее отличие — 7,7 дней), по частоте послеопера-

ционных осложнений и по продолжительности операции (среднее отличие — 39,0 минут). Достоверные различия по частоте неудачных операций не выявлены (отношение шансов — 1,39) [8].

В проспективном рандомизированном исследовании J. A. Broeders et al. не было выявлено достоверной разницы между лапароскопической и открытой фундопликацией по частоте симптомов (7,6 и 9,3%), частоте pH – метрических (3 и 4) и анатомических (3 и 2) рецидивов, частоте дисфагии, по проценту пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы, и по качеству жизни. В то же время была доказана достоверная разница по проценту реопераций, в основном, пластик послеоперационных вентральных грыж: 15,2% при лапароскопической и 34,8% при открытой фундопликации [9].

В ряде обзорных исследований с периодом наблюдения около 2 лет так же были показаны одинаковые отдалённые результаты обоих видов операций по частоте рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дисфагии, метеоризма и повторных операций, что позволило сделать окончательный вывод, содержащийся в клинических рекомендациях «SAGES»: «Лапароскопические антирефлюксные операции имеют преимущество по непосредственным результатам и должны быть операциями выбора в хирургическом лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (I уровень доказательности)» [10].

В метаанализе C. – X. Shan были получены следующие результаты лапароскопической фундопликации по Ниссену: довольны операцией составили 91,8% пациентов. Базальное давление нижнего пищеводного сфинктера повысилось с 3,1–12,8 до 10,3–26,0 мм вод. ст. Частота рефлюкс – эзофагита снизилась с 29,0 до 5,9%. Частота послеоперационных осложнений составила в среднем 4%, частота дисфагии — 14,3%. Дилатация по поводу дисфагии выполнена 7,9% пациентам. «Gas – bloat» синдром был выявлен у 47,4% пациентов. Рецидив изжоги обнаружен в среднем у 32,9% пациентов (6,4–60,3%). Объективные признаки рецидива гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выявлены у 9,4% больных, а частота реопераций составила 4,4% [11].

В клинических рекомендациях «SAGES» указано, что частота клинических рецидивов лапароскопической фундопликации по Ниссену не превышает 10% в течение 3 лет и 33% через 7–10 лет после операции. Устранение внепищеводных проявлений достигается в 69–100% случаев, а необходимость в приёме ингибиторов протонной помпы составляет менее 20%. При этом удовлетворенность операцией через 5 лет остаётся в диапазоне 80–96% пациентов, а частота объективных рецидивов не превышает 12%. Частота ранней (до 3-х месяцев) послеоперацион-

ной дисфагии достигает 76%, к концу года до 20%, а в отдалённом периоде составляет 5–8%. По данному поводу баллонная дилатация требовалась в 10–20% случаев, а реоперация — в 1,8–10,8%. В целом частота реопераций составила 0–15%. Частота конверсий в специализированных центрах не превышала 2,4%. Частота интраоперационных осложнений была невысока и варьировала, например, перфораций пищевода — 0–4%, пневмоторакса — 0,0–1,5% и раневых осложнений — 0,2–3,1% [12].

В исследовании T. Zhou et al. пятилетняя и десятилетняя кумулятивная частота реопераций после лапароскопической фундопликации составляет 5,2% и 6,9% соответственно [13].

В проспективном рандомизированном исследовании «LOTUS» бессимптомная ремиссия отмечена у 85,0% пациентов через 5 лет после операции [14].

В исследовании S. E. Attwood рецидив гастроэзофагеальной рефлюксной болезни имел место в 11,8% случаев [15].

В исследовании J. Miholic et al. частота рецидивов составила 15% и большая их часть была при грыжах пищеводного отверстия более 3 см [16].

В исследовании K. Tsuboi et al. было выявлено, что частота дисфагии составила 9,1%, а баллонная дилатация требовалась 18,3% пациентам. При этом основными факторами риска длительной дисфагии были нарушения перистальтики пищевода и женский пол. Подобные результаты показали и отечественные авторы [17, 18].

Метаанализ R. C. Bell et al. на 4252 операциях по Ниссену и 1984 фундопликациях по Тупе показал отсутствие достоверной разницы по удовлетворённости хирургических вмешательств (отношение шансов 0,96), частоте рефлюкс – эзофагита (отношение шансов 0,72), рецидивам изжоги (отношение шансов 0,83), объективным признакам рецидива (отношение шансов 0,73), реоперациям (отношение шансов 1,29) и послеоперационным осложнениям (отношение шансов 0,83) [19].

В то же время после фундопликации по Тупе базальное давление нижнего пищеводного сфинктера (отношение шансов 2,76), частота дисфагии (отношение шансов 1,68), дилатаций (отношение шансов 3,67) и «gas – bloat» синдрома (47,4% при фундопликации по Ниссену и 26,0% при фундопликации по Тупе) были достоверно ниже, но только при исходном нарушении перистальтики пищевода [20].

Таким образом, обе методики обеспечивают одинаковый контроль рефлюкса, но при нарушении перистальтики пищевода меньшую дисфагию даёт фундопликация по Тупе. Несколько проспективных рандомизированных исследований, сфокусированных на оценке отдалённых результатов, показали от-

сутствие различий как по степени контроля рефлюкса, так и по частоте дисфагии.

Метаанализ J. A. Broeders et al. показал, что методики Дора и Ниссена равнозначны по частоте рефлюкса, но частота дисфагии после фундопликации по Дору ниже. Однако эти же авторы в другом метаанализе получили обратные результаты: передняя фундопликация по Дору оказалась хуже по частоте рефлюкса, а частота дисфагии была одинаковой по сравнению с оперативными вмешательствами по Ниссену и Тупе [21].

В проспективном рандомизированном исследовании P. Djerf et al. было показано, что фундопликация по Дору характеризовалась большей частотой изжоги, меньшей частотой дисфагии, а также одинаковыми pH – метрическими данными по сравнению с фундопликацией по Ниссену [22].

В проспективном рандомизированном исследовании P. Fockens и et al. контроль рефлюкса был достоверно лучше после фундопликации по Тупе [23].

С учётом этих данных, можно сделать вывод о равнозначности фундопликаций по Ниссену и по Тупе при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако при наличии дисфагии и нарушении перистальтики пищевода предпочтительнее выполнять фундопликацию по Тупе, но не по Дору из-за недостаточного контроля рефлюкса.

По мнению ряда отечественных авторов, фундопликация по Тупе может быть рекомендована для профилактики дисфагии также в тех случаях, когда затруднено формирование манжетки по Ниссену без натяжения тканей по техническим причинам. Такими причинами являются небольшой объём дна желудка, массивная жировая клетчатка в области угла Гиса. Однако при тяжёлом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни всегда рекомендуется фундопликация по Ниссену [24, 25, 26].

В рекомендациях «SAGES» говорится, что в целом фундопликация по Тупе является предпочтительным методом по сравнению с фундопликацией по Ниссену благодаря меньшей частоте дисфагии (II уровень доказательности). Однако для усиления антирефлюксного эффекта хирург должен применять фундопликацию по Ниссену с длиной манжетки до 3 см, а для профилактики дисфагии — фундопликацию по Тупе или короткую, длиной 1–2 см, манжетку по Ниссену (III уровень доказательности). Передняя фундопликация из-за недостаточного антирефлюксного эффекта не рекомендуется (III уровень доказательности). Необходимо учитывать мнение экспертов США, которые для лучших отдалённых результатов в плане частоты рефлюкса используют фундопликацию по Ниссену. В специализированных центрах оперирующий хирург по своему усмотрению может выбирать или полную

или частичную фундопликацию, что сказано в клинических рекомендациях по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни «EAES» [27, 28].

Одной из дополнительных методик при лапароскопических антирефлюксных операциях является фундопликация по Ниссену – Розетти [29].

Метаанализ K. Khatri et al. показал отсутствие достоверной разницы фундопликации по Ниссену – Розетти с операцией Ниссена по частоте осложнений (отношение шансов 0,72), конверсий (отношение шансов 0,35), дисфагии (отношение шансов 0,69), изжоги (отношение шансов 2,17) и «gas – bloat» синдрому (отношение шансов 0,68). Из данного метаанализа следует вывод: отсутствие пересечения коротких желудочных артерий не влияет на функциональные результаты операции, но уменьшает её продолжительность [30].

Метаанализ S. R. Markar et al. выявил достоверную разницу по продолжительности операции и базальному давлению нижнего пищеводного сфинктера в пользу фундопликации по Ниссену – Розетти, но достоверных различий по продолжительности пребывания в стационаре, индексу «De Meester», частоте осложнений и «gas – bloat» синдрому выявлено не было, что дало возможность сделать аналогичный вывод [31].

Метаанализ C. Engstrom et al. не показал достоверных различий по частоте изжоги, а также приёму ингибиторов протонной помпы и частоте дисфагии.

На основании этих данных можно сделать вывод об отсутствии необходимости в пересечении желудочно-селезёночной связки, но только при достаточной естественной мобильности дна желудка. В клинических рекомендациях «SAGES» сказано, что если фундопликационная манжета формируется без натяжения, то нет необходимости в пересечении желудочно-селезёночной связки, а также отсутствует достоверная разница фундопликации по Ниссену – Розетти с фундопликацией по Ниссену по частоте осложнений и «gas – bloat» синдрому [32, 33, 34].

Вторым техническим моментом лапароскопических антирефлюксных операций является вид крурорафии. Стандартом является задняя крурорафия. Однако существует мнение, что проведение передней крурорафии, которая является технически более простым методом, может уменьшить частоту дисфагии, связанной с перегибом абдоминального отдела пищевода [35, 36].

В проспективном рандомизированном исследовании C. R. Chew et al. было показано, что передняя крурорафия достоверно отличалась по частоте дисфагии при приёме грубой пищи, но не отличалась по другим параметрам [37].

В рекомендациях «SAGES» говорится, что крурорафия обязательно показана при лапароскопических

антирефлюксных операциях (II уровень доказательности). При этом передняя крурорафия может давать меньшую частоту дисфагии, но необходима большая доказательная база для окончательного определения её роли (III уровень доказательности) [38].

Мультицентровое исследование J. P. Moraes – Filho et al. показало нормализацию pH – метрических показателей в 48% случаев, отмену ингибиторов протонной помпы – в 81% и улучшение качества жизни у 86% пациентов. Было зафиксировано 3 осложнения: две перфорации пищевода и одно кровотечение [39].

В когортном исследовании R. C. W. Bell et al. было показано, что нормализация качества жизни отмечалась у 73% респондентов и отмена ингибиторов протонной помпы – у 80% пациентов, при этом осложнений не отмечалось.

В проспективном рандомизированном исследовании было показано достоверное отличие по частоте изжоги, данным pH – метрии и манометрии в пользу лапароскопической фундопликации. В рекомендациях «SAGES» сказано, что с учётом отсутствия убедительных данных о долгосрочной эффективности операции, эндоскопическая фундопликация может быть показана только для определённых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а конкретные показания требуют дальнейшего изучения, так как имеют низкий уровень доказательности.

Наиболее простым и распространённым методом, вызывающим гипертрофию и усиление тонуса нижнего пищеводного сфинктера является применение радиочастотного аппарата «Stretta». Метаанализ K. A. Perry показал достоверное улучшение показателей после операции по сравнению с предоперационными: улучшение качества жизни больных (26,1 и 9,2 баллов), удовлетворённость операцией (1,4 и 4,1 баллов), степень изжоги (3,5 и 1,2 баллов), индекс «De Meester» (44,4 и 28,5), базальное давление нижнего пищеводного сфинктера (16,5 и 20,2 мм. вод. ст. соответственно), а также небольшое количество побочных эффектов [40].

В проспективном рандомизированном исследовании A. M. Abdel Aziz было достигнуто достоверное улучшение качества жизни больных, снижение симптоматики при отмене ингибиторов протонной помпы, нормализация базального давления нижнего пищеводного сфинктера, а также нормализация индекса «De Meester» и степени рефлюкс – эзофагита, что по сравнению с плацебо имело в 2 раза большую эффективность. При этом серьёзных осложнений не отмечалось [41].

Исследование R. Hunt показало отсутствие достоверных различий в качестве жизни и достоверное отличие в отмене ингибиторов протонной помпы

в пользу фундопликации (58% против 97% соответственно) [42].

«SAGES» рекомендует применение радиочастотного воздействия на нижний пищеводный сфинктер по следующим показаниям: пациенты старше 18 лет; страдающие гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью более 6 месяцев; пациенты, которые полностью или частично отвечают на лечение ингибиторами протонной помпы; пациенты, отказавшиеся от лапароскопической фундопликации или имеющие к ней противопоказания (высокий уровень доказательности); пациенты с послеоперационным наблюдением в среднем через 7 месяцев.

Существует также ряд методов, основанных на имплантации различных устройств в область нижнего пищеводного сфинктера, усиливающие его тонус. Данные имплантаты находятся в стадии изучения или показывают свою небольшую эффективность или опасность.

Мультицентровое исследование L. S. Welage показало нормализацию pH – грамм в 85%, уменьшение симптомов и улучшение качества жизни у 94% и отмены ингибиторы протонной помпы у 88% пациентов. Осложнений при этом не отмечалось [43].

Проспективное рандомизированное исследование, посвящённое имплантации протеза «Gatekeeper», было остановлено в связи с тяжёлыми осложнениями, в том числе 2 случаями перфорации. При этом достоверного улучшения по сравнению с плацебо получено не было.

Методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и малых грыж пищеводного отверстия диафрагмы, которые можно комбинировать, делятся на 3 категории: контроль рефлюкса (применение ингибиторов протонной помпы, фундопликация), абляция (фотодинамическая терапия, аргонно-плазменная абляция, радиочастотная абляция, криодеструкция), радикальное удаление (эндоскопическая резекция слизистой, радикальная эзофагэктомия) [43].

Распространённость пищевода Барретта среди больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в западных странах достигает по некоторым данным — 6,0–12,0%, а также 15,0 — 20,0%. Распространённость в США, по данным 2010 года, составляла 5,6%, в азиатских странах — 0,9–1,2%. Более актуальные данные и информация по России, подтверждённые ВОЗ, отсутствуют, но вероятно распространённость пищевода Барретта занимает среднее место между Европой и Азией, по данным исследователей 2017 года — 13% [44].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению пищевода Барретта «Британского общества гастроэнтерологов» указано, что при синдроме Барретта без дисплазии специального лечения не требу-

ется и показано только эндоскопическое скрининговое наблюдение [45].

В рекомендациях «SAGES» сказано, что пациенты с пищеводом Барретта и дисплазией пищевода низкой степени должны проходить такое же лечение, что и пациенты без дисплазии. При пищеводе Барретта с тонкокишечной метаплазией при наличии дисплазии низкой степени рекомендациями «SAGES» предусмотрено 2 варианта ведения больного: только эндоскопический скрининг (III уровень доказательности) или эндоскопическая абляция (I и II уровень доказательности) с последующим эндоскопическим скринингом и контрольными осмотрами каждые 6 месяцев. Рекомендации «Британского общества гастроэнтерологов» не рекомендуют рутинное выполнение абляции и считают необходимым только проведение скрининга каждые 6 месяцев. При обоих вариантах ведения необходимо выполнение фундопликации или при наличии противопоказаний к ней — проведение длительной терапии ингибиторами протонной помпы. При выборе скрининга фундопликация может быть произведена сразу же, а при решении применить абляцию — до, во время или после выполнения (III уровень доказательности) [46].

В статье был проведен обзор современных методов оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе анализа отечественной и зарубежной литературы. Определены показания к лапароскопическим антирефлюксным операциям; показаны результаты стандартной антирефлюксной операции — лапароскопической задней крурорафии и фундопликации по Ниссену; описан выбор методики фундопликации при лапароскопических антирефлюксных операциях; проанализированы дополнительные методики при лапароскопических антирефлюксных операциях; определено особое место эндоскопических антирефлюксных операций в современной хирургии. В результате определена проблема малой доказательной базы лапароскопической фундопликации как самостоятельного метода.

Таким образом, лапароскопическая фундопликация может быть самостоятельным методом лечения при пищеводе Барретта без дисплазии и с дисплазией низкой степени, при которой риск прогрессии в дисплазию высокой степени и инвазивный рак относительно небольшой. Фундопликация обеспечивает больший эффект по сравнению с медикаментозной терапией лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как таковой, обеспечивая эрадикацию пищевода Барретта только у меньшей части пациентов, при этом сохраняя риск прогрессии и малигнизации.

Однако определить чёткую позицию лапароскопической фундопликации как самостоятельного метода

на данный момент времени нельзя. По мнению некоторых авторов и на основании собственного опыта, фундопликация самостоятельно может применяться при ультракоротком и коротком сегменте пищевода Барретта без дисплазии, естественно, при условии тщательного дальнейшего эндоскопического скрининга.

Литература/References

1. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastroesophageal reflux disease in adults *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;17(3):45-48.
2. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong DA. Randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3 – year outcomes. *Surgical Endoscopy*. 2016;25(8):2547-5254.
3. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, Langström G, Lind T, Lundell L. Laparoscopic antireflux surgery versus esomeprazole treatment for chronic gastroesophageal reflux disease: the LOTUS randomized clinical trial. *Journal of American Medical Association*. 2016;305(19):1969–1977.
4. Rickenbacher N, Koetter T, Kochen MM, Scherer M, Blozik E. Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta – analysis. *Surgical Endoscopy*. 2018;28(1):143-155.
5. Grant AM, Cotton SC, Boachie C, Ramsay CR, Krukowski ZH, Heading RC, Campbell MK. Minimal access surgery compared with medical management for gastroesophageal reflux disease: five – year follow – up of a randomised controlled trial (REFLUX). *British Medical Journal*. 2018;(346):f1908.
6. Glatzel D, Abdel – Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion*. 2018;75(1): 69-78.
7. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy*. 2018;24(11):2647-2669.
8. Peters MJ, Mukhtar A. Meta – analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti – reflux surgery. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;104(6):1548-1561.
9. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed AU, Watson DI, Baigrie RJ, Cao Z, Hartmann J, Maddern GJ. Laparoscopic anterior 180 – degree versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta – analysis of randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 2018;257(5):850-859.
10. Khan M, Smythe A, Globe J, Stoddard CJ. Randomized controlled trial of laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2018;80(7-8):500–505.
11. Shan C–X, Zhang W, Zheng XM, Jiang D–Z, Liu S, Qiu M. Evidence – based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications for gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;16(24):3063-3071.
12. Shaw JM, Bornman PC, Callanan MD, Beekingham IJ, Metz DC. Long – term outcome of laparoscopic Nissen and laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a prospective, randomized trial. *Surgical Endoscopy*. 2018;24(4):924-932.
13. Zhou T, Harnsberger C, Broderick R. Reoperation rates after laparoscopic fundoplication. *Surgical Endoscopy*. 2018;29(3):510-514.
14. Аутлёв КМ, Дмитриев АВ, Кручинин ЕВ, Ефанов АВ, Зайцев ЕЮ, Жабелов РО, Дорохина ОИ. Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка. описание собственного клинического случая. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;18(1):61-63. [Outlev KM, Dmitriev AV, Kruchinin EV, Efanov AV, Zaitsev EYu, Zhabelov RO, Dorokhina OI. Modern approaches to the diagnosis and treatment of gastric leiomyomas a description of your own clinical case. *Medical Science and Education of the Urals*. 2018;18(1):61-63. (In Russian)]
15. Attwood SEA, Lundell L, Ell C, Galmiche JP, Hatlebakk J, Fiocca R, Lind T, Eklund S, Junghard O. Standardization of surgical technique in antireflux surgery: The LOTUS trial experience. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(6):995-998.
16. Miholic J, Hafez J, Lenglinger J. Hiatal hernia, Barrett's esophagus, and long – term symptom control after laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux. *Surgical Endoscopy*. 2018;26(11):3225-3231.
17. Tsuboi K, Lee TH, Legner A, Yano F, Dworak T, Mittal SK. Identification of risk factors for postoperative dysphagia after primary antireflux surgery. *Surgical Endoscopy*. 2018;25(3):923-929. DOI: 10.1007/s00464-010-1302-9
18. Усенко АЮ, Лаврик АС, Тывончук АС, Згонник АЮ, Дмитренко ЕП. Лапароскопические оперативные вмешательства при доброкачественных заболеваниях пищевода-желудочного перехода. *Хирургия*. 2018;14(5):72-75. [Usenko AYU, Lavrik AS, Tyvonchuk AS, Zgonnik AYU, Dmitrenko EP. Laparoscopic surgical interventions for benign diseases of

the gastroesophageal junction. *Surgery*. 2018;14(5):72-75. (In Russian)]

19. Bell RC, Mavrelis PG, Barnes WE, Dargis D, Carter BJ, Hoddinott KM, Sewell RW, Trad KS, DaCosta Gill B, Ihde GM. A prospective multicenter registry of patients with chronic gastroesophageal reflux disease receiving transoral incisionless fundoplication. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;(6):794-809.

20. Велигоцкий ММ, Горбулич АВ, Комарчук ВВ. Профилактика неблагоприятных результатов лапароскопической коррекции антирефлюксной функции кардии при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и ахалазии пищевода. *Одесский медицинский журнал*. 2018;149(3):66-69. [Veligotskiy MM, Gorbulich AV, Komarchuk VV. Prevention of adverse results of laparoscopic correction of antireflux function of the cardia in hiatal hernia and esophageal achalasia. *Odessa Medical Journal*. 2018;149(3):66-69. (In Russian)]

21. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed AU, Draaisma WA, Smout AJ, Hazebroek EJ. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta – analysis of randomized clinical trials. *Annals of Surgery*. 2019;254(1):39-47.

22. Djerf P, Montgomery A, Hallerback B, Hakansson HO, Johnsson F. One – year and ten – year outcome of laparoscopic anterior 120 degree versus total fundoplication: a double – blind, randomized multicenter study. *Surgical Endoscopy*. 2019;30(1):168-177.

23. Fockens P, Cohen L, Edmundowicz SA, Binmoeller K, Rothstein RI, Smith D, Lin E, Nickl N, Overholt B, Kahrilas PJ, Vakil N, Abdel Aziz Hassan AM, Lehman GA. Prospective randomized controlled trial of an injectable esophageal prosthesis versus a sham procedure for endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy*. 2019;24(6):1387-1397.

24. Велигоцкий НН, Дедух НВ, Комарчук ВВ, Комарчук ЕВ. Морфологические предпосылки неудовлетворительных результатов оперативного лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Госпитальная хирургия*. 2019;(1):44-47. [Veligotsky NN, Dedukh NV, Komarchuk VV, Komarchuk EV. Morphological prerequisites for unsatisfactory results of surgical treatment of hiatal hernias. *Hospital Surgery*. 2019;(1):44-47. (In Russian)]

25. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Баранская ЕК. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;27(4):76-77. [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, Baranskaya EK. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association

for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;27(4):76-77. (In Russian)]

26. Горбулич АВ. Варианты коррекции антирефлюксной функции кардии при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и ахалазии пищевода. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2019;(3):46-49. [Gorbulich AV. Variants of correction of the antireflux function of the cardia in hiatal hernia and esophageal achalasia. *Experimental and Clinical Medicine*. 2019;(3):46-49. (In Russian)]

27. Auyang ED, Carter P, Rauth T, Fanelli RD. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surgical Endoscopy*. 2019;27(8):2658-2672.

28. Broeders IA, Rijnhart de Jong HG, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Gooszen HG. Ten – year outcome of laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 2019;250(5):698-706.

29. Ратчик ВМ, Пролом НВ, Шевченко БФ. Опыт хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы лапароскопическим доступом. *Гастроэнтерология*. 2019;51(4):13-17. [Ratchik VM, Prolom NV, Shevchenko BF. Experience of surgical treatment of hiatal hernias by laparoscopic access. *Gastroenterology*. 2019;51(4):13-17. (In Russian)]

30. Khatri K, Sajid MS, Brodrick R, Baig MK, Sayegh M, Singh KK. Laparoscopic Nissen fundoplication with or without short gastric vessel division: a meta – analysis. *Surgical Endoscopy*. 2019;26(4):970-978.

31. Markar SR, Karthikesalingam AP, Wagner OJ, Jackson D, Hewes JC, Vyas S, Hashemi M. Systematic review and meta – analysis of laparoscopic Nissen fundoplication with or without division of the short gastric vessels. *British Journal of Surgery*. 2019;98(8):1056-1062.

32. Engstrom C, Jamieson GG, Devitt PG, Watson DI. Meta – analysis of two randomized controlled trials to identify long – term symptoms after division of the short gastric vessels during Nissen fundoplication. *British Journal of Surgery*. 2020;98(8):1063-1067.

33. Фарбер АВ, Никонов ЕЛ. Лечебно-диагностический алгоритм при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;1 (2):68-76. [Farber AV, Nikonov EL. Treatment and diagnostic algorithm for gastroesophageal reflux disease. *Evidence-based Gastroenterology*. 2020;1(2):68-76. (In Russian)]

34. Стасишин АГ. Ключевые факторы успеха видеолапароскопических операций по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. *Клиническая хирургия*. 2020;(12):13-15. [Stasishin AG. Key success factors of video laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux

disease and hiatal hernia. *Clinical Surgery*. 2020;(12):13-15. (In Russian)]

35. Усенко АЮ, Дмитриенко ЕП. Особенности лапароскопической фундопликации. *Госпитальная хирургия. Журнал имени Л. Я. Ковальчука*. 2020;15(4):37-40. [Usenko AYU, Dmitrienko EP. Features of laparoscopic fundoplication. *Hospital surgery. Journal named after L. Ya. Kovalchuk*. 2020;15(4):37-40. (In Russian)]

36. Усенко АЮ, Дмитриенко ЕП. Анализ хирургического лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вестник ВНМУ*. 2020;(2):464-468. [Usenko AYU, Dmitrienko EP. Analysis of surgical treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *VNMU Bulletin*. 2020;(2):464-468. (In Russian)]

37. Chew CR, Jamieson GG, Devitt PG, Watson DI. Prospective randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with anterior versus posterior hiatal repair: late outcomes. *World Journal of Surgery*. 2020;35(9):2038-2044.

38. Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jehaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia: long – term follow – up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Annals of Surgery*. 2020;253 2):291-296.

39. Moraes – Filho JP, Pedroso M, Quigley EM. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg versus esomeprazole 40 mg for gastroesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2021;39(1):47-56.

40. Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter reduces esophageal acid exposure and improves GERD symptoms: a systematic review and meta – analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2021;22(4):283–288.

41. Abdel Aziz AM, El – Khayat HR, Sadek A, Mattar SG, McNulty G, Kongkam P, Guda MF, Lehman GA. A prospective randomized trial of sham, single – dose Stretta, and double – dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*. 2021;24(4):818-825.

42. Hunt RH. Global perspective on gastroesophageal reflux disease (GERD). *World Gastroenterology Organization Global Guidelines*. 2021(3): 7-38.

43. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid – related diseases. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2021;40(1):52-62.

44. Никонов ЕЛ. Хирургическое лечение грыж пищевого отверстия диафрагмы и возможности новых эндоскопических процедур. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(5):96-105. [Nikonov EL. Surgical treatment of hiatal hernia and the possibility of new endoscopic procedures. *N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(5):96-105. (In Russian)]

45. Грубник ВВ, Малиновский АВ. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищевого отверстия диафрагмы. Одесса: ВМВ-типография; 2021. 106 p. [Grubnik VV, Malinovsky AV. Critical aspects of laparoscopic surgery of gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia. Odessa: WWII-typography; 2015. 106 p. (In Russian)]

46. Saino G, Bonavina L, Lipham JC. Magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux at 5 years: final results of a pilot study show long – term acid reduction and symptom improvement. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2021;25(10): 787-792.

Сведения об авторах

Розенфельд Игорь Игоревич, к. м. н., врач-хирург, Тверской государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; тел.: +7(910)9323555; e-mail: iiggo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0702-676x>

Author information

Igor I. Rosenfeld, Cand. of Med. Sci., surgeon, Tver State Medical University; Address: 4, Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100; Phone: +7(910)9323555; e-mail: iiggo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0702-676x>

Дата поступления 20.07.2021
Дата рецензирования 31.08.2021
Принята к печати 29.09.2021

Received 20 July 2021
Revision Received 31 August 2021
Accepted 29 September 2021

© РОВЕНСКИХ Д. Н., УСОВ С. А.

УДК 616-001-45

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40

Догоспитальная помощь при травматическом геморрагическом шоке: уроки современной войны (обзор литературы)

Д. Н. Ровенских^{1,3}, С. А. Усов²

¹Медицинский центр «ЕвроМед клиника», Новосибирск 630001, Российская Федерация

²Новосибирский военный институт имени генерала армии И.К. Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации, Новосибирск 630114, Российская Федерация

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск 630090, Российская Федерация

Резюме. В обзоре представлены данные из баз PubMed и Cochrane за период с 2001 по 2021 гг., а также открытая информация из прочих интернет-ресурсов освещающие вопросы догоспитальной помощи при травматическом геморрагическом шоке ДТГШ, в свете возрастающей роли гемотрансфузии, детали ее проведения, критерии оценки эффективности и результаты применения. Выяснено, что основными принципами оказания ДТГШ, выработанными в ходе боевых действий войск США и их союзников в Ираке и Афганистане были: управляемая гипотензия, ранняя инфузия транексамовой кислоты и приоритет в восполнении кровопотери переливанием крови. Освещена уменьшающая роль инфузии кристаллоидных растворов при росте менее объемной инфузии коллоидов и компонентов крови. Проводимая в соответствии с изложенными принципами ДТГШ приводит к значительному уменьшению числа летальных исходов. Это открывает перспективы применения сходной тактики догоспитальной помощи в «гражданской» медицине.

Ключевые слова: боевая травма, травматический геморрагический шок, догоспитальная помощь.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ровенских ДН, Усов С.А. Возрастающая роль гемотрансфузии в догоспитальной помощи по поводу травматического геморрагического шока: уроки современной войны (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):32-40. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40

Pre-hospital management of traumatic hemorrhagic shock: lessons of modern warfare (a literature review)

D. N. Rovenskih^{1,3}, S. A. Usov S.A.²

¹«Euromed Clinic» Medical Center, Novosibirsk 630001, Russian Federation

²Army General Yakovlev Novosibirsk Military Institute of National Guard Forces of the Russian Federation, Novosibirsk 630114, Russian Federation

³Novosibirsk State University, Novosibirsk 630090, Russian Federation

Abstract. The review presents recommendations for pre-hospital management of traumatic haemorrhagic shock (PHMTHS), details of its performance, criteria for evaluation of efficacy and results of application. The main principles of PHMTHS developed during military activity of armed forces of the USA and their allies in Iraq and Afghanistan were: controlled hypotension, early infusion of tranexamic acid and the priority of blood loss replacement via transfusion. PHMTHS performed according to the stated principles leads to a significant decrease in the number of lethal outcome cases. This offers prospects for application of similar tactics of pre-hospital management in civilian medicine.

Key words: combat trauma, traumatic haemorrhagic shock, pre-hospital management.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Rovenskih DN, Usov SA. Pre-hospital management of traumatic hemorrhagic shock: lessons of modern warfare (a literature review). *Siberian Medical Review*. 2021;(5):32-40. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40

Кровотечение продолжает оставаться основной причиной потенциально предотвратимой смерти раненых в современной войне [1]. При этом особую опасность представляют не поддающиеся контролю компрессией кровотечения при боевых травмах груди, живота и таза (67% всех случаев потенциально предотвратимой смерти от кровотечения, из них 64% приходится на повреждения живота и таза и 36% – на травму груди) [2, 3].

При изучении результатов оказания помощи выдвинутыми хирургическими бригадами армии США в Афганистане 9557 раненым выяснилось, что среди

умерших от ран 14% погибли на догоспитальном этапе (до транспортировки в лечебное учреждение или в процессе ее осуществления) [4]. При тяжелой травме туловища пиковое время смерти находилось в пределах 30 минут от момента повреждения [5]. Следовательно, борьба с травматическим геморрагическим шоком (ТГШ) должна начинаться на месте получения боевой травмы или в непосредственной близости от него и продолжаться все время до доставки раненого в то лечебное учреждение, где возможна хирургическая остановка кровотечения по принципам «damage control surgery».

Нами проведен анализ литературы, посвященной оказанию догоспитальной помощи при ТГШ в условиях современной войны (боевые операции возглавляемой США коалиции войск стран НАТО в Ираке и Афганистане). Использовались источники, представленные в базах данных PubMed и Cochrane за период с 2001 по 2021 гг., а также открытая информация из прочих интернет-ресурсов. При сравнении эффективности способов оказания догоспитальной помощи при ТГШ в обзор включали только цифровые данные со статистически значимыми различиями.

Вопросы терминологии. В зарубежной литературе мероприятия, проводимые при массивной острой кровопотере с целью поддержания перфузии и оксигенации тканей, обозначаются словом «resuscitation» (реанимация). Чаще всего используется мультимодальный «стратегический» термин «damage control resuscitation» (реанимация контроля повреждений) – DCR [1, 6, 7]. С учетом специфики оказания помощи, ее целей и содержания, военные врачи предлагали предварять DCR определениями «тактическая», «внегоспитальная», «догоспитальная», «удаленная», «продолжительная», «гемостатическая», «жидкостная» и «усовершенствованная» [3, 6, 8, 9].

Однако в отечественной медицинской терминологии слово «реанимация» традиционно означает мероприятия по выведению человека из состояния клинической смерти. Кроме того, в представляемом обзоре речь идет не о видах помощи (в России первая и медицинская), а об этапах оказания помощи раненым в бою, конкретно – об уровне (этапе) Role 1 (R_1 по классификации НАТО) [4]. На этапе R_1 нет собственного коечного фонда и возможности осуществления хирургических вмешательств (кроме самых минимальных и не требующих проведения общей анестезии), а догоспитальная помощь раненому оказывается как другими военнослужащими подразделения (взаимопомощь), так и – в зависимости от конкретной обстановки – боевыми медиками и их помощниками (военнослужащими из числа штатного состава подразделения, прошедшими специальную медицинскую подготовку), личным составом «шокового взвода» (морская пехота США) и даже врачами вертолетных медицинских групп быстрого реагирования (MERT – Medical Emergency Response Team) вооруженных сил Великобритании [10, 11, 12]. На основании изложенного для обозначения действий, проводимых для борьбы с ТГШ (в том числе и лицами не только не являющимися врачами, но и вообще не имеющими какого-либо медицинского образования, а только прошедшими общий или специальный курс медицинской подготовки), мы будем пользоваться словосочетанием «догоспитальная тактическая помощь при травматическом геморрагическом шоке»

(ДТПТГШ), считая его в данном контексте равноценным тактической DCR.

Проведение ДТПТГШ. Основная цель ДТПТГШ – доставить живого раненого к месту получения хирургической помощи как можно более быстро, минимизировав при этом развивающиеся явления коагулопатии и гипотермии [10]. Это достигается:

а) Механической остановкой кровотечения: наложением турникетов или компрессионных повязок, тампонадой раны гемостатической марлей, применением клеммы iTClamp или инжектора гемостатических губок XStat™, фиксацией переломов таза стабилизаторами.

б) Фармакологическим (антифибринолитики) контролем кровотечения.

в) Профилактикой переохлаждения раненого и быстрой компенсацией кровопотери, направленными на обеспечение гемостаза и поддержание необходимого для адекватной перфузии тканей объема циркулирующей крови. Это позволяет стабилизировать гомеостаз и предотвратить развитие тканевой гипоксии с возникновением «летальной триады» или «порочного круга кровотечения» (ацидоз, гипокоагуляция, гипотермия) [13, 14, 15].

Показанием к проведению ДТПТГШ является наличие ТГШ или явная угроза его скорого развития [25]. К признакам ТГШ, легко определяемым в полевых условиях, относятся угнетение сознания в отсутствие черепно-мозговой травмы и слабый или отсутствующий пульс на лучевой артерии, а при возможности выполнения тонометрии – систолическое артериальное давление (САД) ≤ 90 мм Hg [9, 15].

Угроза развития ТГШ высока при проникающих ранениях в туловище, ранениях в шею, подмышечную область, пах, травмы со значительным разрушением мягких тканей, проксимальными (выше уровня коленного и/или локтевого суставов) отрывами или разможениями конечностей, открытыми и закрытыми переломами длинных трубчатых костей, механически нестабильными переломами таза, а также при всех случаях явной значительной кровопотери, в особенности если она сочетается с переохлаждением раненого [6, 15, 16].

Сосудистый доступ. Предпочтительна катетеризация периферической вены (катетером G18 или катетером с коннектором-заглушкой, заполненной изотоническим солевым раствором). Альтернативный путь – использование внутрикостного доступа с установкой катера в грудину, плечевую или большеберцовую кость [15, 17]. В исследовании по реинфузии крови добровольцам скорость внутривенного введения составила 74,1 мл/мин, а внутрigrудинного – от 32,4 до 46,2 мл/мин, в зависимости от использованного устройства (Tactically Advanced Lifesaving IO

Needle – T.A.L.O.N. или FAST1 IO) [18]. Внутрикостная трансфузия должна идти только под действием гравитации; попытка ускорить ее сжатием контейнера вызывает гемолиз [6].

Инфузии и трансфузии. После получения сосудистого доступа в качестве первого действия рекомендуется инфузия транексамовой кислоты (ТХА), представляющей собой дериват лизина, способный связывать плазминоген, предотвращая его превращение в активный плазмин, разрушающий фибрин тромбов [15, 19]. Эта рекомендация базируется на результатах изучения эффективности и безопасности применения ТХА в международном рандомизированном, плацебо-контролируемом, мультицентровом исследовании CRASH-2 (The Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage). Исследователями из 274 госпиталей 40 стран на материале, включавшем 20 211 пострадавших со значительным кровотечением или риском его развития (пульс свыше 110 ударов в минуту (уд/мин), систолическое АД (САД) <90 мм Hg), было, в частности, продемонстрировано, что внутривенное введение 1 г ТХА с повторным введением еще 1 г через 8 часов приводило к уменьшению относительного риска смерти от всех причин на 9%, а смерти от кровотечения – на 15% за 4 недели наблюдения. Относительный риск смерти от кровотечения в день включения в исследование снижался на 20%, причем наибольшее снижение наблюдалось у пациентов, получивших ТХА до истечения первого часа после травмы [20]. При ДТПТГШ рекомендуется вводить ТХА (коммерческое название – «Циклокапрон») как можно раньше, но не позднее, чем через 3 часа после получения боевой травмы в дозе 1 г в 100 мл физиологического раствора или раствора Рингера и повторно в той же дозе – через 8 часов или по завершении основных мероприятий ДТПТГШ. Следует отметить, что ТХА нельзя вводить на растворах гидроксиэтилированного крахмала и для инфузии ТХА нужен отдельный венозный доступ [1, 15].

Оценивая опыт оказания помощи обескровленным раненым с ТГШ, полковник вооруженных сил США Andre Cap констатировал: «Историческая роль кристаллоидных и коллоидных растворов в интенсивной терапии травмы представляет собой триумф надежды и желания над физиологией и опытом» [21]. Выяснилось, что массивные инфузии кристаллоидов приводят к дилуционной коагулопатии и развитию интерстициального отека (способствуя, в частности, развитию «легких Дананга»); следовательно, объем вливаемых кристаллоидов должен быть минимизирован [14]. Возникающие при массивных инфузиях форсированное увеличение объема циркулирующей крови способствует также усилению и/или возобновлению кровотечения.

В свете сказанного современные руководства содержат:

1. Требования соблюдения при ДТПТГШ принципа управляемой гипотензии с поддержанием у раненых, не имеющих признаков черепно-мозговой травмы, САД на уровне около 90 мм Hg.

2. Рекомендуемый «приоритетный порядок» использования жидкостей, применяющихся для ДТПТГШ [14, 15, 22, 23]. На сегодняшний день он выглядит следующим образом (в порядке регресса приоритета):

а) Цельная кровь.

б) Компоненты крови: эритроцитарная масса (ЭрМ), плазма (Пл) (свежезамороженная, сухая (лиофилизированная) или жидкая – СЗПл, ЛПл, ЖПл) и тромбоцитарная масса (ТрМ) в сбалансированном соотношении 1:1:1 (при этом следует иметь в виду, что одна единица (ед) ТрМ получается из 6 ед донорской крови, поэтому фактическое соотношение составляет 6 ед ЭрМ, 6 ед Пл и 1 доза ТрМ!) [1]. В то же время применение этого «золотого стандарта» крайне затруднительно в практике ДТПТГШ прежде всего в связи с логистическими проблемами [24].

в) ЭрМ и Пл в соотношении 1:1.

г) Только Пл или «Nextend» (6% раствор гидроксиэтилированного крахмала, именуемого «Hetastarch»).

д) Кристаллоидные растворы: раствор Рингера или (лучше) полиионный раствор Plasma-Lyte A.

Приоритет отдан цельной крови, так как ее трансфузия наилучшим образом способствует коррекции анемии, гиповолемии и гипокоагуляции [1]. «Низкотитровая» – с титром анти-А и анти-В антител (иммуноглобулинов IgM) <1:256 – консервированная цельная кровь 0(I) группы резус-положительная (НТКЦК0+), полностью обследованная для исключения опасности передачи инфекционных заболеваний, одобрена в США для переливания в условиях дефицита времени для определения группы крови реципиента и индивидуальной совместимости при острой угрожающей жизни кровопотере не только при боевой травме, но и в «гражданской» медицине [24]. Опыт последней показал, что риск развития гемолитических реакций (нередко, впрочем, тяжелых) составляет при переливании совместимой по системе АВ0 крови приблизительно 1:80 000 трансфузий, при переливании же иногруппной плазмы от доноров с низким титром анти-А и анти-В антител – 1:120 000 трансфузий, причем тяжесть реакции колеблется от легкой до средней [23].

Хранимая в холоде НТКЦК0+, подходящая для переливания реципиентам любой групповой принадлежности, пригодна для трансфузии в срок от 14 до 35 дней от момента заготовки (в зависимости от вида консерванта). Такая кровь доступна для догоспиталь-

ного применения, она может доставляться к месту оказания помощи в портативных холодильниках на борту наземного и воздушного транспорта [6, 24].

Приемлемой опцией является и трансфузия компонентов крови, предпочтительно в варианте их сбалансированной комбинации: в проспективном обсервационном мультицентровом исследовании переливания крови при тяжелых травмах PROMMT (The PROspective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion) на материале 905 пациентов с тяжелой травмой, сопровождавшейся кровотечением, было продемонстрировано значимое снижение риска госпитальной летальности среди пострадавших, получавших в первые 6 часов после травмы (когда кровотечение является основной причиной смерти) трансфузии не только ЭрМ, но также Пл и ТрМ [25]. В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании PROPPR (Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios) изучение эффективности трансфузионной терапии у 680 пациентов с тяжелой травмой и кровотечением при переливании Пл, ТрМ и ЭрМ (соотношение использованных единиц) показало, что при соотношении 1:1:1 удавалось – в сравнении с соотношением 1:1:2 – чаще добиться гемостаза (86% vs 78%) и снижения смерти от кровопотери (9% vs 15%) [26].

В пользу догоспитального применения Пл при ТГШ говорят результаты клинических исследований RAMPer (Prehospital Air Medical Plasma) и COMBAT (Control of Major Bleeding After Trauma): по результатам оказания помощи 626 пациентам с ТГШ показано, что при времени транспортировки, превышавшем 20 мин, риск летального исхода в течение 28 суток был ниже, если догоспитальная DCR включала (помимо кристаллоидов) 2 ед СЗПл [27].

ДТПТГШ инфузиями Hextend'a или сбалансированных кристаллоидов рекомендуется лишь в качестве ситуационной альтернативы переливанию крови и ее компонентов [22].

Кровь – к полю боя! В 2014 г. было опубликовано следующее наблюдение: раненому с боевой политравмой (осколочные ранения левого нижнего квадранта живота и верхней трети левого бедра, пулевое ранение правой верхней конечности, открытые переломы костей левой голени) и ТГШ (пульс 150 уд/мин, определявшийся только на сонной артерии, нарушения сознания) в связи с задержкой эвакуации произведено переливание 5 ед СЦК группы А от 5 разных доноров. Хотя раненый и умер в итоге, но он прожил 16 часов после ранения и перенес хирургическое вмешательство [28]. Более счастливая судьба была у раненого в 2016 г. с двумя пулевыми ранениями груди (пули вошли выше пластин бронежилета). По плевральному дренажу отошло свыше 2 л крови. DCR включала

ла трансфузию размороженной СЗП, ЛПл и ЭрМ (ни капли кристаллоидов!). Проводилось обезболивание кетаминотом (без опиатов). На операции – ранение правой легочной вены. Остановка сердца на операционном столе и успешная реанимация. Раненый выжил и выздоровел [29].

Однако НТКЦК0+ и ее компоненты требуют наличия портативных холодильников для хранения и устройств для согревания перед трансфузией [30]. СЗПл нуждается в оттаивании, а ЛПл – в реконституировании. Последняя применяется в Германии, Великобритании, Франции, Нидерландах и Израиле, но не в США [31]. Ограниченное применение американским спецназом французской ЛПл во время боевых действий в Ираке и Афганистане проводилось по специальному протоколу изучения новых лекарств Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Проблемой является и то, что группы сил специального назначения (спецназ), постепенно ставшие основными участниками боевых действий, после доставки в район проведения операции следуют далее пешим порядком, не имея возможности нести сколько-нибудь значительные объемы крови с соблюдением условий ее хранения [6].

Именно в тех случаях, когда переливание НТКЦК0+ или ее компонентов не доступно в связи с характером боевой обстановки и проблемами военной логистики, следует использовать переливание свежей теплой «низкотитровой» резус-положительной цельной крови группы 0(I). (СТНЦК0+) [32]. СТНЦК0+ всегда доступна, не нуждается в согревании, обеспечивает хорошую оксигенацию, содержит компоненты свертывания и возмещает объем [33]. В сравнении с комбинацией компонентов крови она имеет большие гематокрит, количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена и активность факторов свертывания [34, 35]. Источником СТЦК0+ для раненого с ТГШ являются военнослужащие его подразделения, составляющие «ходячий банк крови» («walking blood bank») [1, 3]. Норвежские специалисты показали, что забор одной ед (500) мл крови у бойца спецназа (коммандос военно-морских сил) не сказывался на показателях эффективности стрельбы и способности выполнять физические упражнения. В то же время они подчеркивают, что проводили исследования не на войне, когда исходное переутомление, дегидратация, голод и пр. могут проявить негативные последствия гемоэкспфузии. Существует и риск последующего ранения самого донора. Кроме того, если раненый нуждается в ДТПТГШ, то ему явно понадобится более 1 ед крови [36].

Риск постгемотрансфузионных реакций и заражения инфекциями при переливании СТНЦК0+ минимален и априорно ниже, чем риск смерти при отказе

от трансфузии у раненых, которым она требуется [37]. Минимизация риска забора и переливания СТНЦК0+ при ТГШ для донора и реципиента обеспечивается соблюдением принятых протоколов проведения процедуры [11, 36]. Последние предусматривают:

1. Недоступность НТКЦК0+ и ее компонентов.
2. Строгую добровольность и максимальную безопасность донорства. Допустим забор не более 1 ед крови от одного донора. Более объемная эксфузия (но в любом случае не больше 2 ед от донора!) допустима только в исключительных обстоятельствах и должна быть строго документирована. Ее предпочтительно производить у доноров с большей массой тела и она может потребовать возмещение дефицита объема крови инфузией плазмозамещающих растворов.
3. Отсутствие у раненого явных признаков травмы, не совместимой с жизнью.
4. Забор крови и ее трансфузия не должны задерживать эвакуацию раненого! [23].

Организация трансфузии НТКЦК0+ предусматривает скрининг и обследование (определение группы крови, резус-фактора, титра анти-А и анти-В антител, тесты на носительство инфекционных заболеваний, передающихся с кровью) военнослужащих перед боевой командировкой с формированием максимального пула потенциальных доноров. Забор крови производится в медицинских учреждениях в местах постоянной и временной (место командировки) дислокации или же на этапе проведения раненому ДТПТГШ (для переливания НТКЦК0+). При длительной боевой командировке проводится повторное обследование на носительство инфекционных заболеваний через 3 месяца пребывания в пункте временной дислокации [11, 32, 35, 36, 37]. Проводят специальное обучение боевых медиков и их помощников забору и переливанию крови и обеспечивают их гемотрансфузионными системами с тромбоцитосберегающими, лейкоредукционными фильтрами [6, 33], оснащают подразделения возимыми и носимыми устройствами для хранения крови и ее компонентов [20]. Приоритеты в переливании крови при осуществлении ДТПТГШ выглядят следующим образом:

1. Переливание НТКЦК0+. Если ее нет, но есть ЭрМ и плазма 0(I) группы – переливать их в соотношении 1:1.
2. При отсутствии НТКЦК0+ – переливание СТНЦК0+ от обследованных военнослужащих «ходячего банка крови» подразделения.
3. Переливание свежей теплой крови 0(I)+ от военнослужащих «ходячего банка крови» подразделения с неизвестным титром анти-А и анти-В антител (выше риск постгемотрансфузионных реакций).
4. В последнюю очередь – переливание свежей теплой одногруппной крови (самый высокий риск ос-

ложнений, вплоть до летальных исходов, при ошибке в определении групповой принадлежности крови донора или реципиента) [3, 38, 39].

Рекомендуемая продолжительность ДТПТГШ и способы оценки непосредственного результата. После переливания каждой ед крови или инфузии 500 мл плазмозамещающих растворов следует произвести оценку состояния раненого. Целью является улучшение ментального статуса, появление пульса на лучевой артерии и/или подъем САД до 80–90 мм Нг (соблюдение принципа управляемой гипотензии у раненых без черепно-мозговой травмы) [3, 15, 23, 40]. Если же состояние раненого не улучшается, медик продолжает трансфузию (инфузию). Трансфузию прекращают только в ее кроме случаев проявления явной тяжелой постгемотрансфузионной реакции. Эвакуировать донора целесообразно вместе с раненым, чтобы не задерживать доставку раненого к хирургам, продолжая трансфузию на эвакуационной платформе (вертолет, автомобиль, бронетехника) [6].

Результаты ДТПТГШ в условиях современной войны. JT Howard et al. проанализировали 56 763 случая боевых потерь среди военнослужащих США в Ираке и Афганистане в с 1 октября 2001 г. по 31 декабря 2017 г. (убитые, умершие от ран и выжившие) и оценили эффективность помощи раненым в целом и отдельных ее составляющих. При расчете ожидаемой летальности было выяснено, что применение переливания крови (на всех этапах оказания помощи) помогло избежать 873 смертей – на 23,8% ниже расчетного количества. Наряду с широким применением турникетов и ускорением эвакуации раненых авторы отводят гемотрансфузиям лидирующее место в перечне причин снижения общей летальности при боевой травме на 44,2% [41]. Всего же за время боевых действий в Ираке и Афганистане американские военные медики перелили свыше 10 000 ед цельной крови [42], при этом основной объем НТКЦК0+ (с 2001 по 2017 г.г. количество гемотрансфузий постепенно выросло в 8 раз!) был перелит на госпитальных базах [43].

Гемотрансфузия на догоспитальном этапе (на борту вертолета при эвакуации раненого) стала доступной в армии США с 2012 г. S.A. Shackelford et al. проанализировали связь между догоспитальной гемотрансфузией (ЭрМ или ЭрМ и Пл) и выживаемостью раненых. В ретроспективное когортное исследование, проводившееся между 1 апреля 2012 г. и 7 августа 2015 г., были включены раненые, доставленные живыми системой медицинской эвакуации (MEDEVAC) с отрывом конечности проксимальнее коленного или локтевого сустава или признаками ТГШ (САД <90 мм Нг или частота пульса более 120 уд/мин). Изучали смертность через 24 часа и 30 дней после медицинской эвакуации. Получавшие и не по-

лучавшие трансфузии раненые были сравнимы по характеру и тяжести травмы, возрасту, использованию турникетов, времени от ранения до эвакуации и самой эвакуации, а также ряду других показателей.

Из 502 раненых, включенных в исследование, 3 из 55 (5%), получавших трансфузии (реципиенты) и 85 из 447 (19%) не получавших (не реципиенты) умерли в течение 24 часов после MEDEVAC. К 30 дню после MEDEVAC умерли 6 реципиентов (11%) и 102 не реципиента (23%): смертность была достоверно ниже среди раненых, получавших переливание компонентов крови догоспитально [44].

Британские медики провели ретроспективное согласованное когортное исследование влияния догоспитального переливания крови на летальность при тяжелой боевой травме. В исследование включили раненых, доставленных MERT в полевой госпиталь на базе британских BBC Camp Bastion (провинция Гельменд, Афганистан) с мая 2006 г. по март 2011 г. Из 1592 раненых, которым догоспитальное переливание крови было потенциально доступно, его получили 310 (26,9%). Количество раненых с тяжелыми травмами (>15 баллов по шкале тяжести повреждений Injury Severity Score – ISS), доставленных живыми, возросло с 28% до того, как переливание крови стало доступным, до 43% после того ($p < 0,001$). В группе с доступным переливанием при тяжелых травмах летальность значимо не увеличилась (32% vs 28%, $p = 0,343$). 97 пациентов с детально сходными травмами (по тяжести и характеру) были согласованы с помощью псевдорандомизации. При сравнении летальности реципиентов и не реципиентов выявлено, что она среди первых была более чем вдвое ниже (8,2% vs 19,6%, $p < 0,001$). Но реципиентам на догоспитальном этапе оказания помощи было выполнено больше медицинских вмешательств, они быстрее доставлялись в госпиталь и имели меньшую частоту пульса при поступлении ($p < 0,05$), а также в течение первых 24 часов они получили больше ЭрМ и СзП. Авторы заключают, что агрессивный подход к догоспитальной DCR (ДТПТГШ), включающий гемотрансфузию, приводит к значительному снижению летальности. В то же время, по мнению авторов, с учетом значительного количества составляющих, изолированный вклад гемотрансфузии в общий успех ДТПТГШ не мог быть определен в проведенном ими исследовании [45].

По данным же J.T. Howard et al., риск смерти на догоспитальном этапе раненых с ISS ≥ 25 и выше среди нуждавшихся в гемотрансфузии был на 83% ниже среди тех, кто получил требовавшееся переливание крови [46].

В то же время следует отметить, что гемотрансфузия пока что не получила достаточно широкого распространения при ДТПТГШ в условиях современной войны, и утверждение E.G. Pivalizza et al. о том, что «в

ходе оказания помощи при боевой травме в последних кампаниях в Ираке и Афганистане переливание свежей цельной крови стало краеугольным камнем DCR» [47] верно только в отношении сил специального назначения [3, 43]. В прочих же частях сухопутных сил армии США при ДТПТГШ не только гемотрансфузии, но и инфузии Nextend'a и ТХА продолжают использоваться недостаточно часто при наличии у раненого показаний к их применению [48].

Заключение

В основу изменений ДТПТГШ легло внедрение достижений современной медицины с их адаптацией к специфическим условиям оказания помощи жертвам боевых действий. Ее парадигмой стала замена инфузии большого количества кристаллоидных растворов менее объемной ДТПТГШ кровью и коллоидными растворами с использованием управляемой гипотензии и как можно более ранним применением антифибринолитика ТХА.

Оптимальной стартовой трансфузионной средой для ДТПТГШ на сегодняшний день признается НТКЦК0+ или сбалансированное соотношение ЭрМ, Пл и ТрМ в соотношении 1:1:1. При ведении боевых действий (прежде всего подразделениями сил специального назначения и при недоступности НТКЦК0+) все большее значение приобретает переливание СТНЦК0+ с использованием «ходячего банка крови».

Разумеется, по проблеме ДТПТГШ на войне вряд ли возможны проспективные контролируемые исследования с накоплением достаточных по объему выборок. И дело не только в специфических условиях оказания помощи: потребовалось бы слишком большое количество санитарных потерь в запланированном крупном и/или затяжном вооруженном конфликте. Кроме того, подходы к ДТПТГШ претерпевают постоянные и достаточно быстрые изменения с появлением более эффективных тактических и технических приемов оказания помощи, разработкой и освоением новых медицинских изделий и лекарственных средств. Тем не менее, именно основываясь на результатах ДТПТГШ в условиях современной войны, Американская ассоциация банков крови (США) в 2018 г. изменила свои стандарты, разрешив переливание НТКЦК0+ при массивном кровотечении пациентам, группа крови которых не известна. В 2019 г. такой тактики придерживались уже около 30 травматологических центров в США [37]. В мире их число увеличилось в 2020 г. (госпиталь в Норвегии); «гражданские» вертолетные бригады оказания помощи в Израиле и Великобритании также переливали НТКЦК0+ при ТГШ догоспитально [49]. На наш взгляд, этот опыт заслуживает самого пристального внимания отечественных медиков с целью изучения возможности его адаптации и применения в рамках оказания догоспитальной помощи при ТГШ в Российской Федерации.

Литература / References

1. Joint Trauma System Clinical Practice Guideline (JTSCPG). Damage Control Resuscitation (CPG ID: 18). 2017. Accessed May 24, 2021 https://www.jsomonline.org/References/PDF/Damage_Control_Resuscitation_03_Feb_2017_ID18.pdf
2. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, Mallett O, Zubko T, Oetjen-Gerdes L, Rasmussen TE, Butler FK, Kotwal RS, Holcomb JB, Wade C, Champion H, Lawnick M, Moores L, Blackbourne LH. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(5):431-437. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182755d5c
3. Butler FK Jr, Holcomb JB, Shackelford S, Barbabella S, Bailey JA, Baker JB, Cap AP, Conklin CC, Cunningham CW, Davis M, DeLellis SM, Dorlac WC, DuBose JJ, Eastridge B, Fisher AD, Glasser JJ, Gurney J, Jenkins DA, Johannigman J, King DR, Kotwal RS, Littlejohn LE, Mabry RL, Martin MJ, Miles EA, Montgomery HR, Northern DM, O'Connor KC, Rasmussen TE, Riesberg JC, Spinella PC, Stockinger Z, Stranden G, Via DK, Weber MA. Advanced Resuscitative Care in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 18-01:14 October 2018. Advanced Resuscitative Care in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 18-01:14 October 2018. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed Journal for SOF Medical Professionals*. 2018;18(4):37-55.
4. Kotwal RS, Staudt AM, Mazuchowski EL, Gurney JM, Shackelford SA, Butler FK, Stockinger ZT, Holcomb JB, Nessen SC, Mann-Salinas EA. A US military Role 2 forward surgical team database study of combat mortality in Afghanistan. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018;85(3):603-612. DOI: 10.1097/TA.0000000000001997
5. Holcomb JB. Transport time and preoperating room hemostatic interventions are important: improving outcomes after severe truncal injury. *Critical Care Medicine*. 2018;(46):447-453. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002915
6. Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Stranden G, Kane SF. Tactical damage control resuscitation. *Military Medicine*. 2015;180(8):869-875. DOI: 10.7205/MILMED-D-14-00721
7. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA, Dubose JJ, Fox EE, Inaba K, Rodriguez CJ, Holcomb JB, Duchesne JC. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;82(3):605-617. DOI: 10.1097/TA.0000000000001333
8. Gerhardt RT, Berry JA, Blackbourne LH. Analysis of life-saving interventions performed by out-of-hospital combat medical personnel. *The Journal of Trauma*. 2011;71(1):109-113. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822190a7
9. Butler FK, Holcomb JB, Schreiber MA, Kotwal RS, Jenkins DA, Champion HR, Bowling F, Cap AP, Dubose JJ, Dorlac WC, Dorlac GR, McSwain NE, Timby JW, Blackbourne LH, Stockinger ZT, Stranden G, Weiskopf RB, Gross KR, Bailey JA. Fluid resuscitation for hemorrhagic shock in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 14-01. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed Journal for SOF Medical Professionals*. 2014;14(3):13-38.
10. Brown KV, Guthrie HC, Ramasamy A, Kendrew JM, BClasper J. Modern military surgery: lessons from Iraq and Afghanistan. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 2012; 94(4):536-543. DOI: 10.1302/0301-620X.94B4.28602
11. Jones TB, Moore VL, Shishido AA. Prehospital Whole Blood in SOF: Current Use and Future Directions. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed Journal for SOF Medical Professionals*. 2019;19(4):88-90.
12. Aydelotte JD, Lammie JJ, Kotora JG Jr, Reisberg JC. Combat triage and mass casualty management. In: Front Line Surgery: a practical approach (2nd ed). Martin JM, Beekley AC, Eckert MJ, editors. Springer International Publishing AG, 2017:17-37.
13. Rappold JF, Badloe JF, Berséus O, Blackbourne L, Brohi KH, Butler FK, Cap AP, Cohen MJ, Davenport R, DePasquale M, Doughty H, Glassberg E, Hervig T, Hooper TJ, Kozar R, Maegele M, Moore EE, Murdock A, Ness PM, Pati S, Rasmussen T, Sailliol A, Schreiber MA, Sunde GA, van de Watering LM, Ward KR, Weiskopf RB, White NJ, Stranden G, Spinella PC. Trauma hemostasis and oxygenation research position paper on remote damage control resuscitation: definitions, current practice, and knowledge gaps. *Shock*. 2014;41 (01):3-12. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000140
14. United States Army Institute of Surgical Research. JTS & CCAT Clinical Practice Guidelines. Damage Control Resuscitation at Level IIb/III Treatment Facilities. 2013. Accessed May 24, 2021 <https://www.east.org/file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Damage%20Control%20Resuscitation%20-%201%20Feb%202013.pdf>
15. TCCC Guidelines for Medical Personnel. 1 August 2019. Accessed May 24, 2021 <https://books.allogy.com/web/tenant/8/books/b729b76a-1a34-4bf7-b76b-66bb2072b2a7/>
16. Beltran MJ, Becker TE, Hurley RK, Gurney JM, Hayda RA. Resuscitation and Treatment of Shock. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2016;30(3):2-6. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000670
17. Laird J, Bebart VS, Maddry JK, Reeves L, Mora A, Blackbourne L, Rasmussen T. Prehospital Interventions Performed in Afghanistan Between November 2009 and

March 2014. *Military Medicine*. 2019;184(1):133–137. DOI: 10.1093/milmed/usy311

18. Bjerkvig CK, Fosset TK, Apolseth TO, Siverstein J, Braathen H, Eliassen HS, Guttormsen AB, Cap AP, Strandenes G. Emergency sternal intraosseous access for warm fresh whole blood transfusion in damage control resuscitation. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018;84(1):120–124. DOI: 10.1097/TA.0000000000001850

19. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Jabourian N, Jabourian A, Wong D, Vara R, Seiler K, Pennington TW, Powell J, Yoshida-McMath C, Kissel S, Schulz-Costello K, Mistry J, Surrusco MS, O'Bosky KR, Van Stralen D, Ludi D, Sporer K, Benson P, Kwong E, Pitts R, Culhane JT, Borger R. Efficacy and safety of tranexamic acid in prehospital traumatic hemorrhagic shock: outcomes of the Cal-PAT study. *The Western Journal of Emergency Medicine*. 2017;18(4):673–683. DOI: 10.5811/westjem.2017.2.32044

20. CRASH-2 collaborators; Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, Perel P, Prieto-Merino D, Woolley T. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096–1101. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X

21. Cap AP, Pidcock HF, DePasquale M, Rappold JF, Glassberg E, Eliassen HS, Bjerkvig CK, Fosset TK, Kane S, Thompson P, Sikorski R, Miles E, Fisher A, Ward KR, Spinella PC, Strandenes G. Blood far forward: Time to get moving! *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015;78(1):2–6. DOI: 10.1097/TA.0000000000000626

22. Butler FK Jr. Fluid resuscitation in Tactical Combat Casualty Care: yesterday and today. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2017;28(2S):74–81. DOI: 10.1016/j.wem.2016.12.007

23. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB, Doughty H, Fisher A, Glassberg E, Gonzales R, Kane SF, Malloy WW, Nessen S, Perkins JG, Prat N, Quesada J, Reade M, Sailliol A, Spinella PC, Stockinger Z, Strandenes G, Taylor A, Yazer M, Bryant B, Gurney J. Whole blood transfusion. *Military Medicine*. 2018;183(2):44–51. DOI: 10.1093/milmed/usy120

24. Spinella PC, Cap AP. Whole blood: back to the future. *Current Opinion in Hematology*. 2016;23(6):536–542. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000284

25. Holcomb JB, Fox EE, Wade CE; PROMMTT Study Group. The Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion PROMMTT study. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75(1):1–2. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182983876

26. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, Podbielski JM, Beeler AM, Hess JR,

Bulger EM, Schreiber MA, Inaba K, Fabian TC, Kerby JD, Cohen MJ, Miller CN, Rizoli S, Scalea TM, O'Keeffe T, Brasel KJ, Cotton BA, Muskat P, Holcomb JB; PROPPR Study Group. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: design, rationale and implementation. *Injury*. 2014;45(9):1287–1295. DOI: 10.1016/j.injury.2014.06.001

27. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, Sauaia A, Ghasabyan A, Chandler J, McVane K, Brown JB, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, Claridge JA, Phelan HA, Witham WR, Putnam AT, Sperry JL. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. *JAMA Surgery*. 2020;155(2):e195085.

28. Cordova CB, Cap AP, Spinella PC. Fresh whole blood transfusion for a combat casualty in austere combat environment. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed Journal for SOF Medical Professionals*. 2014;14(1):9–12.

29. Butler FK. Tactical Combat Casualty Care: Top Lessons for Civilian EMS Systems from 14 Years of War. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed Journal for SOF Medical Professionals*. 2016;16(2):120–137.

30. Lehari A, Yitzhak A, Jarassy R, Heizler R, Katz YS, Raz A. Comparison of the performance of battery-operated fluid warmers. *Emergency Medicine Journal: EMJ*. 2018;35(9):564–570. DOI: 10.1136/emmermed-2017-207112

31. Pusateri AE, Butler FK, Shackelford SA, Sperry JL, Moore EE, Cap AP, Taylor AL, Homer MJ, Hoots WK, Weiskopf RB, Davis MR. The need for dried plasma - a national issue. *Transfusion*. 2019;59(2):1587–1592. DOI: 10.1111/trf.15261

32. Matthews A, Schauer SG, Fisher AD. Fresh Low Titer O Whole Blood Transfusion in the Austere Medical Environment. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2019;30(4):425–430. DOI: 10.1016/j.wem.2019.08.006

33. Strandenes G, Cap AP, Cacic D, Lunde THC, Eliassen HS, Hervig T, Spinella PC. Blood Far Forward — a whole blood research and training program for austere environments. *Transfusion*. 2013;53(1):124S–130S. DOI: 10.1111/trf.12046

34. Ponschab M, Schöchl H, Gabriel C, Süßner S, Cadamuro J, Haschke-Becher E, Gratz J, Zipperle J, Redl H, Schlimp CJ. Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations. *Anaesthesia*. 2015;70(5):528–536. DOI: 10.1111/anae.13067

35. Beckett A, Callum J, da Luz LT, Schmid J, Funk C, Glassberg E, Tien H. Fresh whole blood transfusion capability for Special Operations Forces. *Canadi-*

an Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie. 2015;58(3):153–156. DOI: 10.1503/cjs.012614

36. Strandenes G, De Pasquale , Cap AP, Hervig TA, Kristoffersen EK, Hickey M, Cordova C, Berseus O, Eliassen HS, Fisher L, Williams S, Spinella PC. Emergency Whole-Blood Use in the Field: A Simplified Protocol for Collection and Transfusion. *Shock.* 2014;41(1):76–83. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000114

37. Taylor AL. Low Titer Group O Whole Blood Program. Accessed May 24, 2021 https://rdcr.org/wp-content/uploads/2018/07/09-TAYLOR-WholeBloodTaylor.RCDR_.2018.pdf.

38. Strandenes G, Berséus O, Cap AP, Hervig T, Reade M, Prat N, Sailliol A, Gonzales R, Simon CD, Ness P, Doughty HA, Spinella PC, Kristoffersen EK. Low titer group O whole blood in emergency situations. *Shock.* 2014;41(1):70–75. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000150

39. Kao RL. Introduction: combat damage-control resuscitation/surgery and beyond. *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie.* 2018;61(6):178–179. DOI: 10.1503/cjs.014418

40. Savage E, Forestier C, Withers N, Tien H, Pannell D. Tactical combat casualty care in the Canadian Forces: lessons learned from the Afghan war. *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie.* 2011;54:118–123. DOI: 10.1503/cjs.025011

41. Howard JT, Kotwal RS, Stern CA, Janak JC, Mazuchowski EL, Butler FK, Stockinger ZT, Holcomb BR, Bono RC, Smith DJ. Use of Combat Casualty Care Data to Assess the US Military Trauma System During the Afghanistan and Iraq Conflicts, 2001–2017. *JAMA Surgery.* 2019;154(7):600–608. DOI: 10.1001/jama-surg.2019.0151

42. Gurney JM, Spinella PC. Blood transfusion management in the severely bleeding military patient. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2018;31(2):207–214. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000574

43. Vanderspurt CK, Spinella PC, Cap AP, Hill R, Matthews SA, Corley JB, Gurney JM. The use of whole blood in US military operations in Iraq, Syria, and Afghanistan since the introduction of low-titer Type O whole blood: feasibility, acceptability, challenges. *Transfusion.* 2019;59(3):965–970. DOI: 10.1111/trf.15086

44. Shackelford SA, Del Junco DJ, Powell-Dunford N, Mazuchowski EL, Howard JT, Kotwal RS, Gurney J, Butler FK Jr, Gross K, Stockinger ZT. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and

30-Day Survival. *JAMA.* 2017;318(16):1581–1591. DOI: 10.1001/jama.2017.15097

45. O'Reilly DJ, Morrison JJ, Jansen JO, Apodaca AN, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Prehospital blood transfusion in the en route management of severe combat trauma: a matched cohort study. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2014;77(2):S114–S120. DOI: 10.1097/TA.0000000000000328

46. Howard JT, Kotwal RS, Santos-Lazada AR, Martin MJ, Stockinger ZT. Reexamination of a Battlefield Trauma Golden Hour Policy. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2018;84(1):11–18. DOI: 10.1097/TA.0000000000001727

47. Pivalizza EG, Stephens CT, Sridhar S, Gumbert SD, Rossmann S, Bertholf MF, Bai Y, Cotton BA. Whole Blood for Resuscitation in Adult Civilian Trauma in 2017: A Narrative Review. *Anesthesia and Analgesia.* 2018;127(1):157–162. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003427

48. Fisher AD, Carius BM, April MD, Naylor JE, Maddry JK, Schauer SG. An analysis of adherence to Tactical Combat Casualty Care Guidelines for the administration of tranexamic acid. *The Journal of Emergency Medicine.* 2019;57(5):646–652. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.08.027

49. Yazer MH, Spinella PC. An international survey on the use of low titer group O whole blood for the resuscitation of civilian trauma patients in 2020. *Transfusion.* 2020;60(53):176–179. DOI: 10.1111/trf.15601

Сведения об авторах

Ровенских Денис Николаевич, к.м.н., медицинский центр «ЕвроМед клиника»; адрес: Российская Федерация, 630001, г. Новосибирск, ул. Дуси Ковальчук, д. 7/1; Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д.1; тел.: +7 (383)2859043; e-mail: rovenskihd@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3672-1702>

Усов Станислав Александрович, д.м.н., служебно-боевой деятельности войск национальной гвардии Российской Федерации Новосибирский военный институт имени генерала армии И.К. Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации; адрес: Российская Федерация, 630112, г. Новосибирск, ул. Ключ-Камышенское плато, д. 6/2; тел.: +7 (383)3380828; e-mail: usova2005@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9269-1870>

Author information

Denis N. Rovenskih, Cand.Med.Sci., «Euromed Clinic» Medical Center; Address: 7/1, Dusi Kovaichuk Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630001; Novosibirsk State University; Address:1, Pyrogova Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; Phone: +7 (383)2859043; e-mail: rovenskihd@mail.ru, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3672-1702

Stanislav A. Usov, Dr.Med.Sci., Army General Yakovlev Novosibirsk Military Institute of National Guard Forces of the Russian Federation; Address: 6/2, Kluch-Kamyshenskoye Plateau Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630114; Phone: +7 (383)3380828; e-mail: usova2005@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9269-1870>

Дата поступления 20.07.2021

Дата рецензирования 16.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 20 July 2021

Revision Received 16 September 2021

Accepted 29 September 2021



Оригинальные исследования / Original research

© ГОРБУНОВ Д. Н., ВОЛКОВ Д. Ю., ГУЛЬНЯШКИНА К. В., АНОХИНА А. Р., РЫГАЛОВ Д. А., БУЯНКОВ Д. И., САКОВИЧ В. А.

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-47-53

Оценка эффективности хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство

Д. Н. Горбунов¹, Д. Ю. Волков¹, К. В. Гульняшкина², А. Р. Анохина², Д. А. Рыгалов², Д. И. Буйанков¹, В. А. Сакович¹.

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск 660020, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка отдаленных результатов и эффективности хирургического лечения у пациентов, оперированных по поводу фибрилляции предсердий одновременно с коррекцией клапанной патологии, ИБС и врожденных пороков сердца.

Материал и методы. Ретроспективное когортное исследование. В исследование были включены 104 пациента в период 2013 г.- 2016 г., которым было выполнено хирургическое лечение фибрилляции предсердий методами Maze IV и leftside Maze с применением в качестве источника энергии РЧА и криоабляции, совместно с резекцией ушка левого предсердия. Средний возраст пациентов составил 62 года. Из них: женщин – 60 (75%), мужчин – 20 (25%). Эффективность восстановления и удерживания синусового ритма оценивалась посредством холтеровского мониторингирования. Всем пациентам проводилось ЭХО-КГ, ЭКГ. Качество жизни пациентов изучали с помощью опросника SF-36 по восьми основным показателям, который использовали как при очной консультации, так и при дистанционном анкетировании. При статистической обработке данных использованы методы описательной статистики и анализа выживаемости (методом множительных оценок Каплана – Мейера и таблиц жизни).

Результаты. Из 104 пациентов, которым было проведено хирургическим лечением ФП и резекцией ушка ЛП, проанализированы отдаленные результаты у 80 пациентов. Имелось 6 летальных случаев без кардиальной причины. В отдаленном периоде у пациентов были получены следующие данные: из 74 пациентов – 63 (85%) сохранили синусовый ритм. Так же стоит отметить, что в отдаленном периоде среди всех пациентов, случаев ОНМК зафиксировано не было. По данным опросника SF-36, получено статистически достоверное улучшение качества жизни пациентов по всем шкалам в сравнении с исходными значениями.

Заключение. Операции Maze IV и leftsideMaze с использованием РЧА и крио-абляции в качестве источника энергии являются эффективным методом лечения ФП. Синусовый ритм в отдаленном послеоперационном периоде сохраняется у 85 % пациентов. Одномоментное лечение ФП с коррекцией клапанной патологии, ИБС, врожденной патологией улучшает характеристики функционального состояния сердца. Резекция ушка левого предсердия, значительно снижает риск возникновения ОНМК.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Горбунов ДН, Волков ДЮ, Гульняшкина КВ, Анохина АР, Рыгалов ДА, Буйанков ДИ, Сакович ВА. Оценка эффективности хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(5):47-53. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-47-53

Evaluation of surgical treatment efficacy for atrial fibrillation patients after cardiac surgery

D.N. Gorbunov¹, D.Y. Volkov¹, K.V. Gulnyashkina², A.R. Anokhina², D.A. Rygalov², D.I. Buyankov¹, V.A. Sakovich¹

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk 660020, Russian Federation

²Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Aim of study. Evaluation of long-term outcomes of surgical treatment and quality of life in patients operated for atrial fibrillation with simultaneous correction of valvular pathology, IHD and congenital heart defect.

Material and methods. A retrospective cohort study was carried out. The study enrolled 104 patients within the period of 2013-2016 who had undergone surgical treatment of atrial fibrillation (AF) via the Maze IV and leftsideMaze method with application of radiofrequency ablation (RFA) and cryoablation as the energy source with simultaneous resection of left atrial appendage (LAA). Mean age of the patients was 61.6 (±7.4) years. Among them, 60 were female (75%) and 20 were male (25%). The efficacy of recovery and sustain of the sinus rhythm was evaluated via Holter monitoring. All patients underwent EchoCG and ECG. The patients' quality of life was assessed according to the eight main indices of the SF-36 questionnaire later used for both in-person consultations and remote surveying. Statistical processing of the data was performed via methods of descriptive statistics and analysis of survival rates (Kaplan-Meier estimator and life tables).

Results. Long-term outcomes in 80 among 104 patients subject to surgical treatment of AF and LAA resection were analysed. A total of six lethal outcome cases with no cardiac origin were registered. In the long term, sinus rhythm was preserved in 63 among 74 patients (85%). It is also worth noting that long-term observation of the patient showed no development of cardiovascular accidents (CVA). According to the SF-36 questionnaire, a statistically significant improvement of quality of life in the patients according to all scales in comparison to the baseline values was acquired.

Conclusion. Maze IV and leftsideMaze surgery using RFA and cryoablation as the energy source are effective methods for AF treatment. Sinus rhythm in the late post-operative period is preserved in 85% of the patients. Simultaneous treatment of AF and correction of valvular pathology, IHD or congenital cardiac pathology improves functional characteristics of the heart. LA appendage resection decreases the risk of cerebrovascular accident development significantly.

Key words: surgical treatment of atrial fibrillation, MazeIV, leftsideMaze, left atrial appendage resection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gorbunov DN, Volkov DY, Gulnyashkina KV, Anokhina AR, Rygalov DA, Buyankov DI, Sakovich VA. Evaluation of surgical treatment efficacy for atrial fibrillation patients after cardiac surgery. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):47-53. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-47-53

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – аритмия, имеющая большую клиническую значимость в связи с ее большим вкладом в показатели смертности и инвалидизации населения. Развитие ФП неблагоприятно влияет на качество жизни и повышает частоту возникновения эмболических событий, в частности инсультов [1,2]. Распространенность ФП, по данным зарубежных и отечественных исследований, составляет в среднем 2% от всей популяции, однако она увеличивается с возрастом. Так менее 0,5% лиц в возрасте 40-50 лет страдают от ФП, а возрасте 80 лет – уже 10-15 % [3]. В странах Евросоюза по прогнозам экспертов в период с 2010 г. по 2060 г., количество пациентов с ФП увеличится с 8,8 млн. до 17,9 млн. человек [4]. Существует огромное количество причин возникновения ФП, классически их принято разделять на кардиальные и не кардиальные. Кардиальные причины, как правило, устраняются во время основного этапа операции. В то время как некардиальные причины требуют работы других специалистов, а иногда и самого пациента. По мнению многих авторов, наличие ФП с сочетанием ревматического поражения клапанного аппарата сердца, увеличивает риск смертности в течении 3 лет на 35%. Данные осложнения, безусловно, является важной проблемой здравоохранения, учитывая высокую смертность от данной патологии, сложное дорогостоящее лечение, и длительный, затратный реабилитационный период, не всегда приводящий к полному восстановлению и улучшению качества жизни пациента. Все это заставляет искать и разрабатывать новые способы терапии ФП, оценивать их эффективность.

На сегодняшний день не существует метода со 100 % результатом излечения от ФП, при этом самым эффективным методом является хирургическая коррекция в условиях искусственного кровообращения (ИК) [5]. В практике применяется хирургический способ лечения – MazeIII, предложенный J. Cox в 1991 г. как метод лечения пациентов толерантных к антиаритмической терапии [6]. К этой методики врачи пришли не сразу. Ещё в 1980 году J.M. Williamsetal выполнил изоляцию левого предсердия, чем смог указать путь решения проблемы [7]. Уже через пять лет в 1985 году G.M. Guiraudon предложил так называемую операцию «Коридор», которая пользовалась большим успе-

хом в открытой хирургии [8]. Наличие осложнений, и не 100% свободы от ФП, заставило хирургов искать новые методы лечения. В результате чего мы получили два довольно надёжных метода Maze IV и leftsideMaze – это модификации операции MazeIII, которые значительно упростили выполнение классической процедуры «лабиринт» и сократили время хирургического вмешательства [9]. Одно из основных преимуществ данных методик – применение новых источников энергии (криоабляция, радиочастотная катетерная абляция (РЧА) с эффективным трансмуральным повреждением тканей. Они позволяют достичь сохранения синусового ритма в отдаленном периоде наблюдений у пациентов как с «изолированными» формами ФП, так и при сочетании с коррекцией пороков сердца и ишемической болезнью сердца (ИБС), имея при этом свои преимущества и недостатки [10].

Данные методики в большинстве клиник демонстрируют хорошие непосредственные результаты свободы от ФП при выписке из стационара. Однако, по мнению большинства зарубежных авторов, оценивать первые результаты необходимо не ранее чем через 3 месяца после выполненной процедуры. Следовательно, является актуальным отслеживание отдаленных результатов хирургического лечения ФП.

Материал и методы

В исследование были включены 104 пациента, находившиеся на стационарном лечении в период с 2013 г. по июль 2016 г. в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск, которым было выполнено хирургическое лечение фибрилляции предсердий методами Maze IV и leftside Maze с применением в качестве источника энергии РЧА и криоабляции. Стоит отметить, что процедура Maze IV выполнялась пациентам с зарегистрированным эпизодом трепетания предсердий. Так же всем пациентам проводилась резекция ушка левого предсердия (табл.1). Из исследования были исключены 24 пациента, вследствие отсутствия возможности сбора данных.

До операции пациенты, в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов, имели пароксизмальную (9 пациентов – 11%), персистирующую (41 пациента – 51%) и длительно персистирующую форму ФП (30 пациента – 38%).

Таблица 1

Одномоментно выполняемые операции у пациентов

Table 1

One-step operations in patients

Наименование операции	До операции n=(80)
Коррекция клапанной патологии	74
АКШ, МКШ	2
Коррекция ВПС	3
Изолированное лечение ФП	1

Таблица 2

Предоперационная характеристика пациентов

Table 2

Preoperative characteristics of patients

Параметры	До операции n=(80)
Средний возраст, лет	61±7
Женский пол, чел	60 (75%)
Пароксизмальная	9 (11%)
Персистирующая	41 (51%)
Длительно персистирующая	30 (38%)
Гипертоническая болезнь	61 (82%)
Сахарный диабет	10 (13%)
Тромб ЛП	14 (18%)
ОНМК до операции	12 (15%)
Нарушение функции щитовидной железы	16 (22%)
Класс СН (NYHA)	I – 0 II – 25 (31%) III – 55 (69%) IV – 0

Средний возраст пациентов составил 61 год. Из них: женщин – 60 (75%), мужчин – 20 (25%). Большинство пациентов относились к III функциональному классу по NYHA – 55 человек (69 %). У 14 (18 %) пациентов был выявлен тромбоз ушка левого предсердия (УЛП). 12 (15%) пациентов в анамнезе перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. У 6 (8%) пациентов было предшествующее катетерное лечение ФП (табл.2).

Эффективность восстановления и удерживания синусового ритма оценивалась посредством холтеровского мониторинга. Так же всем пациентам проводилось ЭХОКГ, ЭКГ в условиях ФЦССХ г. Красноярска.

Качество жизни пациентов изучали с помощью опросника SF-36 по восьми основным показателям, который использовали как при очной консультации, так и при дистанционном анкетировании.

При статистической обработке данных использованы методы описательной статистики и анализа выживаемости (методом множительных оценок Каплана – Мейера и таблиц жизни).

Результаты лечения оценивались во время выписки, через 3, 12, 24, 36 месяцев после операции. После выписки всем пациентам назначалась антиаритмическая терапия в виде амиодарона. Через 3 месяца при наличии синусового ритма, амиодарон отменялся участковым терапевтом, либо кардиологом.

Риск тромбоэмболических осложнений был определен по таким шкалам, как CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc у которых средний бал составил 3,7±0,7 и 4,8±0,6 соответственно. Риск геморрагического осложнения по шкале HAS-BLED составил 2,1±0,2 балла. Расчётная прогностическая летальность по шкале EuroScore II составила 4,3±2,1. Средний риск развития инсульта головного мозга по шкале STS Score составил 3% процента (табл. 3).

Методика крио и РЧА абляции выполнена по классической схеме с использованием стандартных линий. При использовании криоабляции, каждая линия выполняется с экспозицией в 3 минуты. Используя РЧА мы ориентируемся на показатели прибора, которые сигнализируют о достижении трансмуральности стенки предсердия. Используя криоабляцию мы значительно сокращаем время искусственного кровообращения и время пережатия аорты. Это происходит за счёт отсутствия необходимости выделения устьев легочных вен, а также более быстрого достижения трансмуральности. Стоит отметить и безопасность метода, ведь при попадании в линию коронарной артерии, либо вены, риск её повреждения значительно ниже, чем при радиочастотной абляции. В нашем случае среднее время ИК при РЧА методе составило 140 минут, при криоабляции 128 минут. Среднее время абляции при РЧА - 35 минут, при криоабляции - 16 минут.

Результаты и обсуждение

Через 3 года после операции из 104 пациентов проанализированы отдаленные результаты лечения у 80 (77%) пациентов. Среди них имелось 6 (7%) летальных случаев, причём все они имели некардиальную причину (онкология, желудочно-кишечное кровотечение, цирроз печени, синдром Бурхава).

В отдаленном периоде (через 36 месяцев) у пациентов после хирургического лечения ФП и резекцией

ушка ЛП были получены следующие данные: из 74 пациентов – 63 (85%) сохранили синусовый ритм (рис. 1). Так же стоит отметить, что в отдалённом периоде среди всех пациентов, случаев ОНМК зафиксировано не было.

В отдаленном периоде получены следующие данные о функциональном состоянии сердца: фракция выброса (ФВ) у пациентов увеличилась с 51 ± 7 до $55 \pm 4,8$; объем ЛП снизился с 111 ± 32 до 92 ± 23 ; до операции процент пациентов с III функциональным классом (ФК) сердечной недостаточностью (СН) по NYHA – 74%, через 3 года после операции – 27%; КДО ЛЖ уменьшился с 112 ± 33 до 106 ± 23 ; СДЛА уменьшилось с 41 ± 5 до 33 ± 4 (табл. 4).

По данным опросника SF-36 получено статистически достоверное улучшение качества жизни пациентов по всем шкалам в сравнении с исходными значениями. Так если при поступлении средний физический коэффициент составлял 47, а психический 29. То, через 3 года – 52 и 35 соответственно. Это безусловно указывает на то, что фибрилляция предсердий у пациентов серьёзно снижает качество жизни за счёт снижения физической активности и чувства страха и неуверенности в своём здоровье.

Безусловно, со времён первой операции хирургического лечения ФП выполненной J.L. Сох прошло более 30 лет, и, конечно, данная методика не могла

Таблица 3

Риски тромбоэмболических осложнений

Table 3

Risks of thromboembolic complications

Риски осложнений	Средний бал
CHADS2	$3,7 \pm 0,7$
CHA2DS2-VASc	$4,8 \pm 0,6$
HAS-BLED	$2,1 \pm 0,2$
Расчётная прогностическая летальность по шкале EuroScore II	$4,3 \pm 2,1$
Риск развития инсульта головного мозга по шкале STS Score, %	3%

Таблица 4

Сравнительные характеристики функционального состояния сердца

Table 4

Comparative characteristics of the functional state of the heart

Параметры	До операции	Через 3 года после операции	Δ
ФВ, %	51 ± 7	$55 \pm 4,8$	>4
Объем ЛП, мл	111 ± 32	92 ± 23	<19
Класс СН (NYHA)	I – 0 II – 19 (26%) III – 55 (74%)	I – 5 (7%) II – 49 (66%) III – 20 (27%)	+5 +20 -35
КДО ЛЖ, мл	112 ± 33	106 ± 23	<6
СДЛА, mmHg	41 ± 5	33 ± 4	<8

Причины рецидивов фибрилляции предсердий

Table 5

Causes of recurrent atrial fibrillation

Параметры	Количество пациентов
Возраст старше 70 лет	23 (29 %)
ЛП более 150 мл.	2 (9 %)
Женский пол	60 (75%)

не претерпеть некоторые изменения в виде снижения травматизации, уменьшения сложности данной процедуры, что в последствии привело к снижению времени оперативного лечения. Использование для лечения ФП таких методов, как РЧА и криоабляции, бесспорно упростило выполнение методики «Maze», но это в свою очередь сказалось на отдалённых результатах. Если смотреть данные J.L. Cox, то отдалённые результаты сохранения синусового ритма были в районе 98%, это однозначно высокий процент. Если сравнивать с результатами применения РЧА и криоабляции, то этот процент будет ниже, он составил 93%. Сравнивая количество осложнений данных методик, а именно развития послеоперационного кровотечения, использование современных методов лечения, позволяет значительно снизить их количество. Так же если сравнивать данный способ лечения с медикаментозным лечением и катетерной абляцией, то при хирургическом лечении процент сохранения синусового ритма будет выше. Использование дополнительной профилактики тромбоэмболических осложнений – резекции ушка левого предсердия, даёт нам гарантии предотвращения возникновения ОНМК[11].

Данный факт является неотъемлемым преимуществом данной методики, поскольку он уменьшает процент смертности, а также инвалидизации, улучшая качество жизни пациентов.

Устраняя электрическую диссоциацию миокарда, мы восстанавливаем физиологическую работу камер сердца, что впоследствии выражается в увеличении ФВ, уменьшении объёма полостей камер сердца, и снижении класса СН.

Однако у 15% пациентов произошел рецидив ФП, проводя анализ осложнений (табл. 5) мы определили причины данных рецидивов.

Из таблицы видно, что большинство пациентов было женского пола; возраст более 70 лет имело 29%; объём ЛП более 150 мл был у 2 пациентов. В связи с вышеизложенным анализом, мы можем сделать вывод о том, что критерии исключения из хирургического лечения ФП должны быть дополнены. Открытым остаётся вопрос антикоагулянтной терапии, ведь до сих пор нет единых правил назначений и последующей отмены антикоагулянтов у пациентов перенесших

хирургическое лечение ФП[12]. В нашей клинике мы стараемся отменять антикоагулянты, если у пациента имеется синусовый ритм, при условии ежегодного контроля ритма. В любом случае вопросы антикоагулянтной терапии требуют дальнейшего изучения для создания протоколов и клинических рекомендаций.

Сравнивая два используемых нами метода, мы определили, что методика криоабляции безопаснее, надёжнее и значительно быстрее, чем РЧА. Полагаясь на данные критерии, ведущей методикой в нашей клинике стала криоабляция.

Заключение

Операции Maze IV и leftsideMaze с использованием РЧА и крио-абляции в качестве источника энергии являются эффективным методом лечения ФП. Синусовый ритм в отдалённом послеоперационном периоде сохраняется у 85 % пациентов.

Одномоментное лечение ФП с коррекцией клапанной патологии, ИБС, врожденной патологии улучшает характеристики функционального состояния сердца. В исследуемой группе уменьшилось количество пациентов с СН III ФК и отсутствуют эмболические осложнения.

В отдалённом послеоперационном периоде качество жизни пациентов значительно улучшилось, что является несомненным преимуществом данной методики.

Литература / References

1. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Clinical Correlations, and Mortality in a Large High-Risk Population. *Journal of the American Heart Association*. 2014;(3):1-8.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Journals of the American College of Cardiology*. 2014;(63):57-185.
3. Кэмм АД, Люшер ТФ, Серриус ПВ. Болезни сердца и сосудов. *Руководство Европейского общества кардиологов*; 2011. 1480 с. [Kemmm, AD, Lüscher T F, Serrius PV. Heart and vascular diseases. *Guidelines of the European society of cardiology*; 2011. 1480 p. (In Russian)]

4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2746-51. DOI: 10.1093/eurheartj/eh28
5. Жбанов ИВ, Киладзе ИЗ, Урюжников ВВ, Шабалкин БВ. Минималноинвазивная коронарная хирургия. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(5):377-385. [Zhbanov IV, Kiladze IZ, Uryuzhnikov VV, Shabalkin BV. Minimally invasive coronary surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(5): 377-385. (In Russian)]
6. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1991;(101):406-426.
7. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Leftatrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1980;80 (3):373-380. DOI: 10.1016/s0022-5223(19)37762-13
8. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith SP, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1991;101(3):406-426. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)36723-6.
9. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Gillinov MA, Bakaen FG, Edgerton JR. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017;(103):29-41.
10. Бокерия ЛА, Ревешвили АШ. Результаты хирургического лечения хронической фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана. *Анналы аритмологии*. 2004;(1):64-70. [Bockeria LA, Revishvili AS. Results of surgical treatment of chronic atrial fibrillation in patients with mitral valve defects. *Annals of Arrhythmology*. 2004;(1):64-70. (In Russian)]
11. Volkov DY, Gorbunov DN, Anokhina AR, Shulga E A, Rygalov DA, Gulnyashkina KV, Buyankov DI, Sakovich VA. Analysis of postoperative strokes in patients after resection or suturing of the left atrial appendage. *Europace*. 2021;23(3):121-122.
12. Базылев ВВ, Немченко ЕВ, Абрамова НГ, Карнахин АВ. Выбор антиаритмической терапии после хирургического лечения фибрилляции пред-

сердий. *Cardiosomatika*. 2015;(4):30-34. [Bazylev VV, Nemchenko EV, Abramova NG, Karnakhin AV. Choice of antiarrhythmic therapy after surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiosomatics*. 2015;(4):30-34. (In Russian)]

Сведения об авторах

Горбунов Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, врач сердечно-сосудистый хирург Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45; тел.: +7(960)7584444; e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5570-5425>

Волков Даниил Юрьевич, врач сердечно-сосудистый хирург, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45; тел.: +7(902)9452902; e-mail:liner@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0884-6129>

Кристина Вадимовна Гульняшкина, студентка 6 курса, лечебный факультет, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(923)3197045; e-mail: gulnyashkina1997@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4600-2821>

Анохина Елена Руслановна, ординатор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(983)2864636; e-mail: alena.anokhina.rus@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9528-762K>

Рыгалов Денис Александрович, студент 6 курса, лечебный факультет, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(902)9595130; e-mail: www.eerrrr_88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0853-6291>

Буянков Дмитрий Иванович, врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением КХО №3, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45; тел.: +7(913)8314463; e-mail: office№3@krascor.ru

Сакович Валерий Анатольевич, профессор, д.м.н., главный врач Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кафедрой и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2546381; e-mail: dr.sakovich@krascor.ru

Author information

Dmitry N. Gorbunov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, cardiovascular surgeon, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +7(960)7584444; e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5570-5425>

Daniil Y. Volkov, cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +7 (902) 9452902; e-mail: liner@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0884-6129>

Kristina V. Gulnyashkina, 6th year student, Faculty of General Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)3197045; e-mail: gulnyashkina1997@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4600-2821>

Alena R. Anokhina, intern, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (983) 2864636; e-mail: alena.anokhina.rus@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9528-762K>

Denis A. Rygalov, 6th year student, Faculty of General Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902)9595130; e-mail: www.eerrrr_88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0853-6291>

Dmitry I. Buyankov, doctor of cardiovascular surgery, head of department of KHO No. 3, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +7(913)8314463; e-mail: office№3@krascor.ru

Valery A. Sakovich, professor, doctor of medical sciences, chief physician of the Federal State Budgetary Institution, Krasnoyarsk, head of the department and clinic of cardiovascular surgery of the Institute of Postgraduate Education; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +7 (391) 254 63 81; email: dr.sakovich@krascor.ru;

Дата поступления 09.07.2021

Дата рецензирования 30.08.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 09 July 2021

Revision Received 30 August 2021

Accepted 29 September 2021

© ПЕСКОВЕЦ Р. Д., ШТАРИК С. Ю.

УДК 616.895.4

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-47-53

Ассоциация психосоциальных факторов риска и ишемической болезни сердца в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири

Р. Д. Песковец^{1,2}, С. Ю. Штарик¹¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация²Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург 194354, Российская Федерация

Цель исследования. На примере открытой популяции г. Красноярска изучить гендерные ассоциации высоких уровней тревоги и депрессии с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. Обследована репрезентативная выборка, сформированная из неорганизованного населения, постоянно проживавшего на территории г. Красноярска в возрастной категории 25–64 лет. Психометрическое тестирование проведено с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), распространенность ишемической болезни сердца установлена на основании общепринятых эпидемиологических критериев.

Результаты. В обследуемой выборке стандартизованные по возрасту показатели распространенности высоких уровней тревоги и депрессии составили 40,1% и 35,0% соответственно без связи с гендерной принадлежностью. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) определена среди 10,6% пациентов (15,8% мужчин и 8,6% женщин, $p=0,092$). Установлены статистически значимые ассоциации ИБС с высоким уровнем тревоги (ОШ=2,39; 95% ДИ 1,19 – 4,8; $p=0,013$) и депрессии (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,1 – 4,1; $p=0,031$). В раздельном по полу анализе аналогичные ассоциации ИБС с тревогой (ОШ=4,41; 95% ДИ 1,57 – 12,38; $p=0,004$) и депрессией (ОШ=2,91; 95% ДИ 1,20 – 7,10; $p=0,027$) были определены в группе женщин. В группе мужчин анализ показал отсутствие взаимосвязи изучаемых факторов риска с ИБС.

Заключение. В открытой популяции г. Красноярска гендерный фактор определяет ассоциации высоких уровней тревоги и депрессии по HADS с ИБС.

Ключевые слова: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, психосоциальные факторы риска, тревога, депрессия, ишемическая болезнь сердца, открытая популяция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Песковец РД, Штарик СЮ. Ассоциация психосоциальных факторов риска и ишемической болезни сердца в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):47–53. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-47-53

Association between psychological risk factors and ischaemic heart disease in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia

R. D. Peskovets^{1,2}, S. Yu. Shtarik¹¹Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation²City Hospital of the Holy Great Martyr Georgie, Saint-Petersburg 194354, Russian Federation

Aim of study. To study gender-based association of high anxiety and depression with ischaemic heart disease exemplified by open population of the city of Krasnoyarsk.

Material and methods. A representative sample formed from unoccupied population permanently residing in the city of Krasnoyarsk aged 25–64. Psychometric testing was performed via the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the prevalence of ischaemic heart disease was determined based on conventional epidemiological criteria.

Results. High values of age-adjusted prevalence of anxiety and depression in the studied sample amounted to 40.1% and 35.0% respectively with no association with the gender. Ischaemic heart disease (IHD) was registered in 10.6% of the patients (15.8% male and 8.6% female subjects, $p=0.092$). Statistically significant association between IHD and high anxiety (OR=2.39; 95% CI 1.19–4.8; $p=0.013$) and depression (OR=2.1; 95% CI 1.1–4.1; $p=0.031$). Gender-discrete analysis has shown analogical associations of IHD with anxiety (OR=4.41; 95% CI 1.57–12.38; $p=0.004$) and depression (OR=2.91; 95% CI 1.20–7.10; $p=0.027$) in the female group. Analysis has shown absence of interrelation between the studied risk factors and IHD in the male group of patients.

Conclusion. The factor of gender defines association between high anxiety and depression scores according to the HADS in open population of the city of Krasnoyarsk.

Key words: hospital anxiety and depression scale, HADS, psychosocial risk factors, anxiety, depression, ischaemic heart disease, open population.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Peskovets RD, Shtarik SYu. Association between psychological risk factors and ischaemic heart disease in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):47–53. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-47-53

Тревога и депрессия представляют собой психосоциальные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые широко распространены

среди пациентов общемедицинской сети и ассоциируются с повышением суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР). По оценкам ряда авторов, среди

пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) частота депрессии достигает 20-30%, а клинически выраженная тревога встречается в 70% случаев [1-3]. У лиц без атеросклеротических ССЗ наличие депрессии повышает вероятность развития ИБС в 1,3 – 1,5 раз независимо от прочих ФР [3]. Доказано, что депрессия не только ассоциируется с ИБС, но и способна выступать в роли фактора её неблагоприятного прогноза. Так, пациенты с ИБС и депрессией в момент психологического дистресса становятся более уязвимыми для реперфузионного повреждения, что может увеличить частоту рецидивов инфаркта миокарда (ИМ) у таких пациентов и, как следствие, стать причиной их высокой летальности [4, 5].

В настоящее время неблагоприятный прогноз для пациентов с ИБС более убедителен в отношении депрессии, чем тревоги. Негативное влияние тревожных состояний на течение ССЗ и их прогноз было доказан в целом ряде исследований, хотя и не во всех. Так, в крупном проспективном исследовании Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 2) среди жителей Норвегии трудоспособного возраста, симптомы тревоги повышали риск развития ИМ в 1,3 раз ($OR=1,33$, 95% ДИ 1,03 – 1,71), а наличие смешанной тревожно-депрессивной симптоматики – на 20-30% [6]. Напротив, в другом латвийском исследовании ССР более 10% по шкале SCORE ассоциировался с высоким риском депрессии ($OR=1,57$, 95% ДИ 1,06 – 2,33), но более низким риском тревоги ($OR=0,58$, 95% ДИ: 0,38–0,90) [7]. Эти результаты согласуются с данными Т. Meyer et al. (2015), согласно которым высокий уровень тревоги был связан с большей выживаемостью пациентов после чрескожного коронарного вмешательства и меньшей частотой сердечно-сосудистых катастроф за 5 лет наблюдения [8].

Несмотря на то, что мужчины заболевают ИБС в более раннем возрасте, чем женщины, мужчины с ИБС подвержены вдвое меньшему риску депрессии, чем женщины с ИБС [1, 2]. Взаимоотношения тревоги и ИБС в различных популяциях также, во многом, определены гендерной принадлежностью. Так, в германском проспективном исследовании среди пациентов с ИБС за 12 месяцев наблюдения, тревожные расстройства продемонстрировали сильную связь с женским полом ($OR=2,70$, 95% ДИ 1,77 – 4,14) и возрастом пациентов ($OR=0,95$, 95% ДИ 0,93 – 0,97) [9]. В другом исследовании Н. Karlsen et al. (2020) показали отсутствие связи тревоги с ИБС ($OR=0,95$, 95% ДИ 0,71 – 1,27) в когорте американских мужчин пожилого и старческого возраста; однако депрессия была в значительной степени связана с риском коронарной патологии ($OR=1,41$, 95% ДИ 1,10 – 1,83) [10]. В более раннем и крупном метаанализе А.М. Roest et al. (2010), лица с тревогой были подвержены высокому

рisku ИБС ($OR=1,26$, 95% ДИ 1,15 – 1,38) и смерти от ССЗ ($OR=1,48$; 95% ДИ 1,14 – 1,92) независимо от половой принадлежности [11].

Таким образом, связи психосоциальных факторов (ПСФ) с ИБС в различных популяциях представляются неоднозначными. Малоизученным остается и характер этих связей в гендерном аспекте. Цель исследования – оценить ассоциации высоких уровней тревоги и депрессии с ИБС на примере открытой популяции г. Красноярск с учетом гендерной принадлежности.

Материал и методы

Проведенное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 23 от 02.04.2010). До включения в исследование от всех респондентов было получено письменное информированное согласие.

Для изучения связи ПСФ с ИБС были использованы данные, полученные в рамках Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». В 2006 г. было проведено одномоментное кросс-секционное исследование в 4-х возрастных группах (25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет) из пациентов 10 поликлиник г. Красноярск. Объектом исследования послужила многоступенчатая стратифицированная выборка, сформированная методом поквартирного отбора. В исследование включались лица в возрасте от 25 до 64 лет, постоянно проживающие в городе и давшие свое согласие на обследование. Первичной выборочной единицей (ПВЕ) была выбрана районная поликлиника, обслуживающая прикрепленное население, вторичной выборочной единицей (ВВЕ) – врачебный участок, обслуживающий 1,5-2,5 тысячи населения; третичной выборочной единицей (ТВЕ) считалось домохозяйство – группа лиц (не обязательно родственников), проживающих по одному адресу, и ведущая общее хозяйство. Расчет репрезентативной выборки проводился по методу В.И. Панниото с допущением 5-процентной ошибки, согласно которому для генеральной совокупности более 100.000 размер выборки составляет 400 единиц [12]. Исходя из этого, в каждой поликлинике случайным образом был выбран 1 врачебный участок, на котором, также, случайным образом, отбиралось по 20 домохозяйств ($10 \text{ ПВЕ} \times 1 \text{ ВВЕ} \times 20 \text{ ТВЕ} = 200 \text{ домохозяйств}$ (400 человек)). Согласились прийти и явились на обследование 322 респондента (105 мужчин и 217 женщин), отклик на исследование составил 80,5%. Характеристика обследованных пациентов с учетом изучаемых параметров представлена в таблице.

Структура обследованной выборки

Table

Structure of the studied sample

Параметр	Количество пациентов с наличием / отсутствием изучаемого параметра в возрастной категории				
	25-34 лет	35-44 лет	45-54 лет	55-64 лет	25-64 лет
Общая выборка					
ИБС*	0 / 51	2 / 53	13 / 78	26 / 44	41 / 226
Тревога	18 / 44	21 / 45	56 / 53	47 / 38	142 / 180
Депрессия	12 / 50	24 / 42	42 / 67	48 / 37	126 / 196
Мужчины					
ИБС	0 / 16	1 / 18	10 / 17	6 / 13	17 / 64
Тревога	6 / 15	5 / 19	19 / 15	10 / 16	40 / 65
Депрессия	6 / 15	8 / 16	15 / 19	14 / 12	43 / 62
Женщины					
ИБС	0 / 35	1 / 35	3 / 61	20 / 31	24 / 162
Тревога	12 / 29	16 / 26	37 / 38	37 / 22	102 / 115
Депрессия	6 / 35	16 / 26	27 / 48	34 / 25	83 / 134

Примечание: * - корректные данные по наличию / отсутствию ИБС были получены от 267 респондентов (81 мужчины и 186 женщин).

Note: * - correct data on the presence / absence of coronary artery disease were obtained from 267 respondents (81 men and 186 women).

Сбор данных проводился на основании анкетирования («Карты лица, участвующего в мониторинговании артериального давления») и анализа амбулаторной карты пациента. Ишемическая болезнь сердца диагностировалась на основании анамнестических данных (документированный ИМ или коронарная реваскуляризация), а также изменений электрокардиограммы покоя, записанной в 12 стандартных отведениях и зашифрованной в соответствии с Миннесотским кодом.

Психометрическое тестирование пациентов осуществлено с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, надежность, высокая чувствительность и специфичность которой в России были установлены на этапе подготовки к исследованию КОМПАС [13]. Методика HADS получила широкое применение в кардиологической практике, поскольку не содержит вопросов о соматических симптомах депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявления кардиальной патологии, что позволяет уменьшить вероятность ложноположительных результатов при оценке симптомов депрессии у пациентов с ССЗ [14]. Основу HADS составляют подшкалы тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D), каждая из которых включает 7 пунктов, оцениваемых по 4-х балльной шкале Лайкерта. В нашем исследова-

нии за наличие тревоги / депрессии у пациента было принято пороговое значение 8 и более баллов по соответствующей подшкале. Если пациент набирал от 0 до 7 баллов по HADS-A / HADS-D, считали, что у испытуемого отсутствуют достоверно выраженные симптомы тревоги / депрессии [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS (версия 23). Показатели распространенности ПСФ и ИБС анализировались по возрасту и полу методом прямой стандартизации с использованием стандарта городского населения по данным Красноярскстата (2005 г.). Для оценки связи качественных показателей были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот в абсолютных единицах и процентах. При сравнении частот использовался критерий χ^2 Пирсона с учетом степеней свободы df. Если в кросстабуляциях 2x2, значение хотя бы одной абсолютной частоты признака было менее или равно 10, использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, а при ее малом значении (менее или равно 5) – точный критерий Фишера. Ассоциации тревоги и депрессии с частотой ИБС оценивались посредством расчета отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Отношение шансов считали стати-

стически значимым, если в границы его 95% ДИ не попадала 1. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался равным 0,05 и менее.

Результаты и обсуждение

Стандартизованный по возрасту показатель (СП) распространенности ИБС в открытой популяции г. Красноярска составил 10,6% с незначимым приоритетом для мужчин по сравнению с женщинами (15,8% против 8,6%, $\chi^2=2,8$, $df=1$, $p=0,092$), при этом каждые 10 лет жизни ассоциировались с приростом частоты ИБС ($\chi^2=40,1$, $df=3$, $p<0,001$). Среди мужчин распространенность ИБС значимо нарастала, начиная с возрастной группы 45-54 лет ($\chi^2=12,6$, $df=3$, $p=0,006$), а среди женщин

несколько позже – начиная с возрастной категории 55-64 лет ($\chi^2=43,8$, $df=3$, $p<0,001$). В возрастной категории 45-54 лет ИБС чаще встречалась среди мужчин, чем среди женщин ($p=0,0002$, рис. 1), что отражает хорошо известное различие распространенности ИБС среди мужчин и женщин в возрастном аспекте.

В обследуемой выборке СП распространенности высокого уровня тревоги составил 40,1% (35,3% среди мужчин против 43,0% среди женщин) и не был связан с гендерной принадлежностью ($\chi^2=2,3$, $df=1$, $p=0,131$). В четырех возрастных группах наибольшая частота данного показателя регистрировалась в самой старшей категории 55-64 лет и составила 55,3% ($\chi^2=16,4$, $df=3$, $p=0,001$, рис. 2).

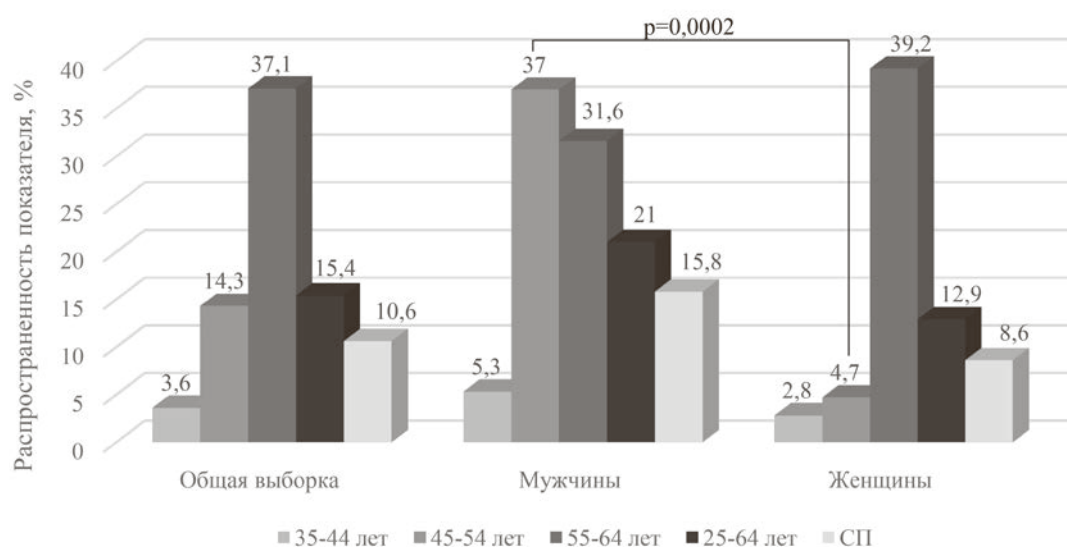


Рисунок 1. Распространенность ИБС в открытой популяции города Красноярска.
Figure 1. Prevalence of IHD in open population of Krasnoyarsk.

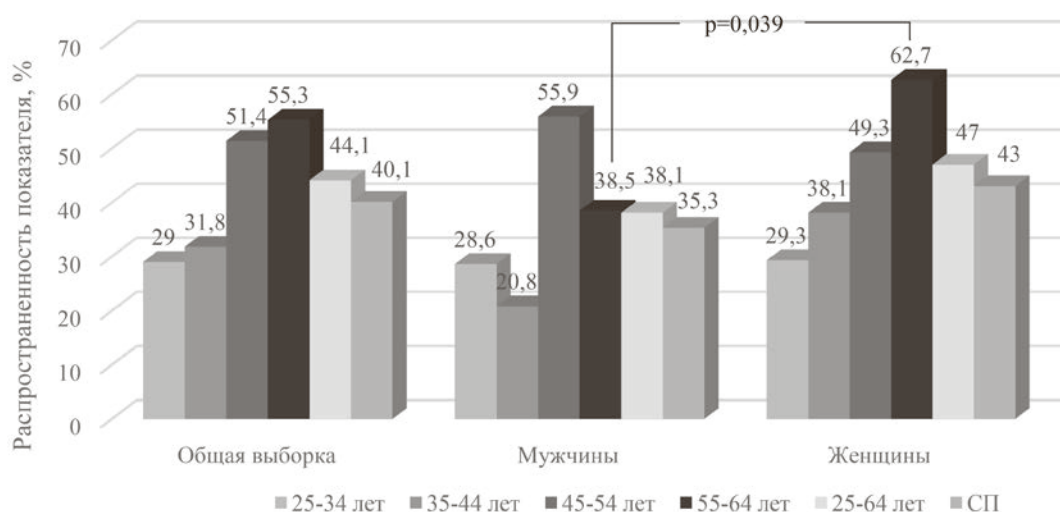


Рисунок 2. Распространенность высокого уровня тревоги в открытой популяции города Красноярска.
Figure 2. Prevalence of high level of anxiety in open population of Krasnoyarsk.

Среди мужчин лица с тревогой наиболее часто встречались в возрастной группе 45-54 лет (55,9%, $\chi^2=8,4$, $df=3$, $p=0,038$), а среди женщин прослеживался положительный тренд в увеличении частоты высокого уровня тревоги на протяжении всего возрастного периода, достигая своего максимума в возрастной группе 55-64 лет (62,7%, $\chi^2=12,5$, $df=3$, $p=0,006$). В возрастной группе 55-64 лет распространенность тревоги среди мужчин оказалась значимо ниже, чем среди женщин (38,5% против 62,7%, $\chi^2=4,3$, $df=1$, $p=0,039$, рис. 2).

Высокий уровень депрессии был отмечен среди 35,0% пациентов (37,5% мужчин и 34,0% женщин) без связи с гендерной принадлежностью ($\chi^2=0,2$, $df=1$, $p=0,641$). В обследованной выборке максимальная частота данного показателя регистрировалась в воз-

растной группе 55-64 лет и составила 56,5% ($\chi^2=21,1$, $df=3$, $p<0,001$, рис. 3).

Как в группе мужчин, так и в группе женщин, лица с депрессией наиболее часто встречались в самой старшей возрастной категории 55-64 лет (53,8% и 57,6% соответственно), однако распространенность показателя продемонстрировала значимую связь с возрастом только в группе женщин ($\chi^2=19,2$, $df=3$, $p<0,001$), но не среди мужчин ($\chi^2=3,8$, $df=3$, $p=0,280$). В каждой возрастной группе мужчины и женщины были статистически сопоставимы по частоте высокого уровня депрессии ($p>0,05$).

На примере открытой популяции г. Красноярска был проведен анализ ассоциации тревоги и депрессии с ИБС посредством расчета ОШ и их 95% ДИ (рис. 4).

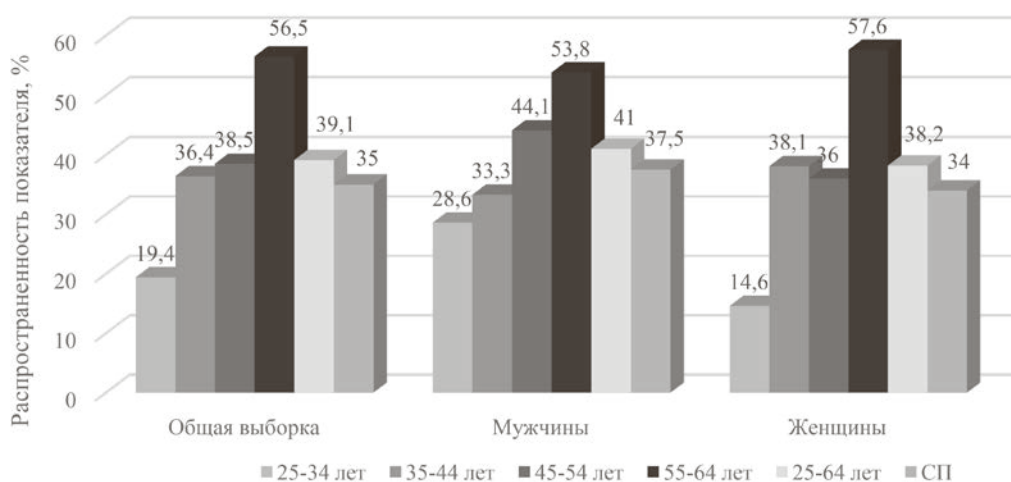


Рисунок 3. Распространенность высокого уровня депрессии в открытой популяции города Красноярска.
Figure 3. Prevalence of high level of depression in open population of Krasnoyarsk.

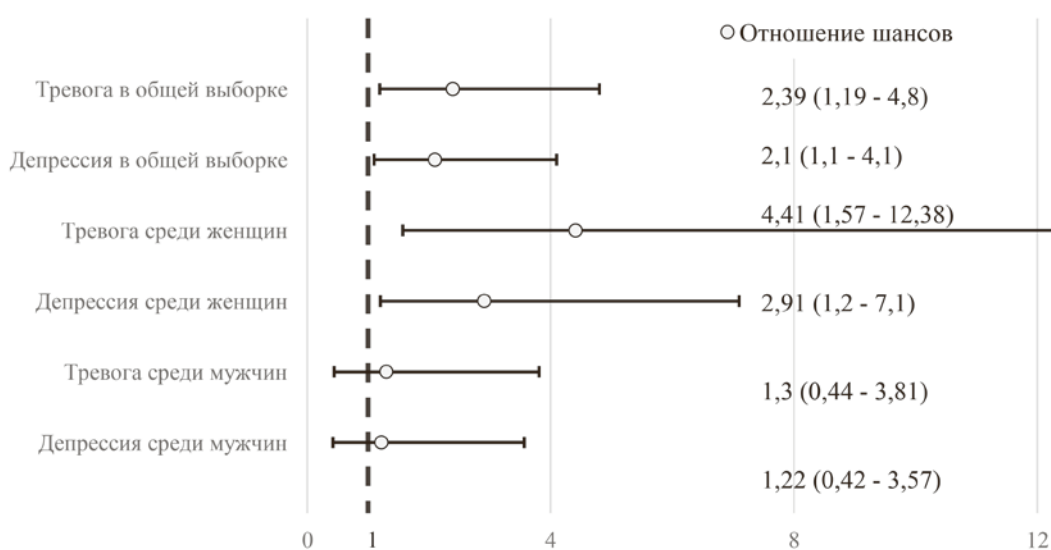


Рисунок 4. Отношение шансов развития ишемической болезни сердца и тревоги / депрессии в открытой популяции г. Красноярска.
Figure 4. The odds ratio for development of ischaemic heart disease and anxiety/depression in population of Krasnoyarsk.

В общей выборке ПСФ статистически значимо были связаны с риском развития ИБС: так, ОШ при наличии / отсутствии тревоги (101 / 125 лиц) и ИБС (27 / 14 лиц) составило 2,39 (95% ДИ 1,19 – 4,8; $p=0,013$), а при наличии / отсутствии депрессии (86 / 140 лиц) и ИБС (23 / 18 лиц) – 2,1 (95% ДИ 1,1 – 4,1; $p=0,031$). В группе женщин при наличии / отсутствии тревоги (75 / 87 лиц) и ИБС (19 / 5 лиц) ОШ составило 4,41 (95% ДИ 1,57 – 12,38; $p=0,004$), а при наличии / отсутствии депрессии (59 / 103 лиц) и ИБС (15 / 9 лиц) – 2,91 (95% ДИ 1,20 – 7,10; $p=0,027$). Среди мужчин было определено ОШ = 1,3 (95% ДИ 0,44 – 3,81; $p=0,840$) при наличии / отсутствии тревоги (26 / 38 лиц) и ИБС (8 / 9 лиц), а также ОШ=1,22 (95% ДИ 0,42 – 3,57; $p=0,932$) при наличии / отсутствии депрессии (27 / 37 лиц) и ИБС (8 / 9 лиц). Таким образом, нами доказано, что в открытой популяции г. Красноярска гендерный фактор определяет ассоциации высоких уровней тревоги и депрессии с ИБС.

Наши результаты по распространенности ПСФ в открытой популяции г. Красноярска несколько разнятся с результатами крупных эпидемиологических исследований, в которых различные методики психометрического тестирования демонстрируют преобладание тревожно-депрессивной симптоматики среди женщин [4, 9, 15]. В обзоре зарубежных публикаций лишь в одном проспективном исследовании N.M. Shin et al. (2010) имеются указания на отсутствие гендерных различий по частоте депрессии в когорте 100 пациентов с острым коронарным синдромом (применялась шкала Бека) [16]. В более раннем исследовании, проведенном в г. Красноярске в 2004 г. (объем выборки 474 пациента), расстройства депрессивного спектра по тесту Бека встречались среди 33,7% мужчин и 35,1% женщин в возрастной категории 19-64 лет и также не были связаны с гендерной принадлежностью ($p=0,655$) [13].

Согласно данным современной литературы, депрессия среди женщин имеет одну из самых стойких ассоциаций с ИБС, в особенности после перенесенного ИМ. Так, в работе V. Vaccarino et al. (2018), было показано, что в когорте постинфарктных пациентов в возрасте до 60 лет, женщины по сравнению с мужчинами имели вдвое больший риск стресс-индуцированной ишемии миокарда (22% против 11%, $p=0,009$) [17]. В другом американском исследовании в группе женщин до 40 лет депрессия увеличивала риск ИБС в 6 раз, однако не оказывала значимого влияния на сердечно-сосудистые события в группе мужчин [15]. В исследовании I.C. Reiner et al. (2020) среди 11643 жителей Германии в возрасте от 40 до 80 лет значимым предиктором ССЗ за 5-летний период наблюдения оказался новый случай тревожного состояния среди женщин и затянувшийся (более 2,5 лет) эпизод тревожного состояния среди мужчин [18]. Результаты этих

исследований во многом сопоставимы с выявленными нами ассоциациями тревоги / депрессии с ИБС в гендерном аспекте среди жителей г. Красноярска.

Мы полагаем, что более сильная ассоциация ИБС с тревогой, а не с депрессией в группе женщин может быть обусловлена большей эмоциональной лабильностью женщин, их психологической неопределенностью и чувством страха перед соматическим заболеванием. Кроме того, отмечено, что при использовании методики HADS высока частота ложноположительных результатов по субшкале HADS-A, поэтому дальнейшее обследование таких пациентов должно включать клиническое интервьюирование психиатром [3].

Несмотря на то, что данное исследование было проведено в 2006г., полученные нами результаты очень важны в настоящее время, так как они позволяют оптимизировать медицинскую помощь пациентам с ПСФ и ССЗ в общемедицинской сети и могут быть использованы при планировании дальнейших эпидемиологических исследований по изучению ПСФ на территории г. Красноярска. Ограничением данного исследования является его одномоментный характер, поэтому мы не можем сделать окончательный вывод о причинно-следственных отношениях между ПСФ и ИБС в открытой популяции г. Красноярска, а также оценить вклад этих ФР в развитие ИБС в гендерном аспекте. Вместе с тем, вполне очевидно, что возможность учитывать психический статус пациентов с ИБС позволит превентивно определить индивидуальные особенности их терапии, тем самым, снижая их ССР. Для установления окончательного влияния тревоги / депрессии на риск развития ССЗ среди жителей г. Красноярска необходимо воспроизведение полученных результатов в проспективном исследовании.

Заключение

В открытой популяции г. Красноярска в возрастной категории 25-64 лет установлены гендерные различия в ассоциации ПСФ с ИБС. Так, высокие уровни тревоги / депрессии по HADS повышают риск развития ИБС среди женщин в 4,41 и 2,91 раз соответственно, но не оказывают статистически значимого влияния на риск развития ИБС среди мужчин.

Литература

1. Селиванова ГБ. Коморбидный пациент в клинике внутренних болезней: сердечно-сосудистые заболевания и тревога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):76-80. [Selivanova GB. Comorbid patient in the internal medicine: cardiovascular diseases and anxiety. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):76-80. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-76-80
2. Konrad M, Jacob L, A Rapp M, Kostev K. Depression risk in patients with coronary heart disease in Germany. 2016;8(9):547-552. DOI: 4330/wjc.v8.i9.547

3. Белялов ФИ. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):104-109. [Belialov FI. Depression, anxiety and stress among patients with coronary heart diseases. *Therapeutic Archive*. 2017;89 (8):104-109. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2017898104-109
4. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JR, O'Connor C. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000068. DOI: 10.1161/JAHA.112.000068
5. Gu G, Zhou Y, Zhang Y, Cui W. Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *BioMedcentral psychiatry*. 2016;16(1):1-9. DOI: 10.1186/s12888-016-0972-9
6. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, Dalen H, Bjerkeset O. Symptoms of anxiety and depression and risk of acute myocardial infarction: the HUNT 2 study. *European Heart Journal*. 2014; 35(21):1394-1403. DOI: 10.1093/eurheartj/eh387
7. Ivanovs R, Kivite A, Ziedonis D, Mintale I, Vrublevska J, Rancans E. Association of depression and anxiety with the 10-year risk of cardiovascular mortality in a primary care population of Latvia using the SCORE system. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;(9):276. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00276
8. Meyer T, Hussein S, Lange HW, Herrmann-Lingen C. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(1):75-82. DOI: 10.1177/2047487313505244
9. Beer K, Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, Grosse L, Haverkamp W, Ströhle A. Anxiety disorders and post-traumatic stress disorder in patients with coronary heart disease. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2020;(1):100009. DOI: 10.1016/j.jadr.2020.100009
10. Karlsen HR, Saksvik-Lehouillier I, Stone KL, Schernhammer E, Yaffe K, Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A prospective examination of community-dwelling men (the MrOS study). *Psychology and Health*. 2021;36 (2):148-163. DOI: 10.1080/08870446.2020.1779273
11. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56 (1):38-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.034
12. Наркевич АН, Виноградов КА. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;6(65):10. [Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health*. 2019;65(6):10. (In Russian)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
13. Штарик СЮ, Петрова ММ, Гарганеева НП. Предикторы ОНМК и летальных исходов с позиции биопсихосоциального подхода (популяционное исследование). *CardioСоматика*. 2014;5(1):20-23. [Shtarik SYu, Petrova MM, Garganeyeva NP. Predictors of acute cerebrovascular stroke and death from the perspective of a biopsychosocial approach (population survey). *CardioSomatics*. 2014;5 (1):20-23. (In Russian)]. DOI: 26442/CS45057
14. Buckland SA, Pozehl B, Yates B. Depressive symptoms in women with Coronary Heart Disease: A systematic review of the longitudinal literature. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2019;34(1):52-59. DOI: 1097/JCN.0000000000000533
15. Wyman L, Crum RM, Celentano D. Depressed mood and cause-specific mortality: a 40-year general community assessment. *Annals of Epidemiology*. 2012; 22 (9): 638-643. DOI: 1016/j.annepidem.2012.06.102
16. Shin NM, Hagerty B, Williams R. Gender comparison in depressive symptoms and use of antidepressant medications after acute coronary syndrome. *Applied Nursing Research*. 2010;23(2):73-79. DOI: 1016/j.apnr.2008.04.002
17. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R, Raggi P. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction: Sex Differences and Mechanisms. *Circulation*. 2018;137(8):794-805. DOI: 1161
18. Reiner IC, Tibubos AN, Werner AM, Ernst M, Brähler E, Wiltink J, Beutel ME. The association of chronic anxiousness with cardiovascular disease and mortality in the community: results from the Gutenberg Health Study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-8. DOI: 1038/s41598-020-69427-8

Сведения об авторах

Песковец Роман Дмитриевич, соискатель кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого: адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Городская больница Святого Великомученика Георгия; адрес: Российская Федерация, 194354, г. Санкт-Петербург, пр-т Северный, д. 1; тел.: +7 (923) 3542380; e-mail: roman_peskovets@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7192-5700>

Штарик Светлана Юрьевна, д. м. н., проф. кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого: адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: shtarik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3245-1132>

Author information

Roman D. Peskovets, postgraduate applicant of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education; Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; City Hospital of the Holy Great Martyr Georgie, Saint-Petersburg, Russian Federation 194354; Phone: +7 (923) 3542380; e-mail: roman_peskovets@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7192-5700>

Svetlana. Yu. Shtarik, Dr.Med.Sci., professor of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education; Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: shtarik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3245-1132>

Дата поступления 20.07.2021

Дата рецензирования 11.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 20 July 2021

Revision Received 11 September 2021

Accepted 29 September 2021

© ГОРДИНА Е.М., БОЖКОВА С.А., ЕРУЗИН А.А.

УДК 615.777:579.61

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-54-60

Высокоэффективные оксиды серебра: влияние концентрации кислорода на антибактериальную активность в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*

Е.М. Гордина¹, С.А. Божкова¹, А.А. Ерузин²

¹Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург 195427, Российская Федерация

²Радиотехкомплект, Санкт-Петербург 192012, Российская Федерация

Цель исследования. сравнительный анализ антибактериальной активности оксидов серебра (Ag₂O, Ag₂O, Ag₂O) в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

Материал и методы. Пленки оксидов серебра осаждались на подложке из бумаги в вакууме, методом дугового ионно-плазменного распыления металлической мишени. Выделение *S.aureus* проводили стандартными ручными методиками с января по июнь 2021г, идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS. Антибиотикочувствительность изучали в соответствии с требованиями EUCAST (2021, v.11.0). Антибактериальную активность полученных образцов оксидов серебра в отношении 130 клинических штаммов *S.aureus* определяли в жидкой питательной среде, с последующим измерением оптической плотности.

Результаты. К полученным оксидам серебра были чувствительны более 90% клинических изолятов *S.aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. На чувствительность к оксидам практически не оказывало влияния количество кислорода в соединениях и даже минимальное соотношение серебра и кислорода оказывало выраженный антибактериальный эффект. Также чувствительность к оксидам серебра не зависела от фенотипа резистентности MRSA и в 96,7% соединения были эффективны против XDR-штаммов *S.aureus*.

Заключение. Все тестируемые образцы оксидов серебра (Ag₂O, Ag₂O, Ag₂O) характеризовались выраженной антибактериальной активностью в отношении клинических штаммов *S. aureus*. Полученные данные указывают на перспективы использования соединений оксида серебра для профилактики и лечения ортопедической инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, вне зависимости от фенотипа чувствительности патогена.

Ключевые слова: оксид серебра, антибактериальная активность, *Staphylococcus aureus*, MRSA, ортопедическая инфекция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гордина ЕМ, Божкова СА, Ерузин АА. Высокоэффективные оксиды серебра: влияние концентрации кислорода на антибактериальную активность в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):54-60. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-54-60

Highly effective silver oxides: influence of oxygen concentration on antibacterial activity against clinical strains of *Staphylococcus aureus*

E.M. Gordina¹, S.A. Bozhkova¹, A.A. Erusin²

¹Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg 195427, Russian Federation

²Rtkt, Saint-Petersburg 192012, Russian Federation

Aim of study. Comparative analysis of antibacterial activity of silver oxides (Ag₂O, Ag₂O, Ag₂O) in relation to clinical strains of *Staphylococcus aureus* obtained from patients with orthopaedic infection.

Material and methods. Films of silver oxides were coated on paper surface in vacuum via the method of ion-plasma arc sputtering of the metallic target. Isolation of *S.aureus* was performed via standard manual methods from January to June 2021, identification was carried out via the MALDI-TOF-MS method. Sensitivity to antibiotics was evaluated according to EUCAST (2021, v.11.0) requirements. Antibacterial activity of the silver oxide samples obtained against 130 clinical strains of *S.aureus* was analysed in liquid nutrient broth with subsequent measurement of optical density.

Results. Over 90% of the clinical strains of *S.aureus* isolated from patients with orthopaedic infection were sensitive to the silver oxides obtained. The amount of oxygen in the compound exerted almost no influence on the sensitivity to the oxides: even a minimum ratio between silver and oxygen provided a pronounced antibacterial effect. Additionally, the sensitivity to silver oxides did not depend on the MRSA resistance phenotype and the compounds were effective against XDR strains of *S.aureus* in 96.7% of the cases.

Conclusion. All tested samples of silver oxides (Ag₂O, Ag₂O, Ag₂O) were characterised by pronounced antibacterial activity against *S. aureus*. The data obtained point to prospects in application of silver oxides for prevention and treatment of orthopaedic infection induced by *Staphylococcus aureus* without regard for the sensitivity phenotype of the pathogen.

Key words: silver, silver oxide, antibacterial activity, *Staphylococcus aureus*, MRSA, orthopaedic infection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gordina EM, Bozhkova SA, Erusin AA. Highly effective silver oxides: influence of oxygen concentration on antibacterial activity against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):54-60. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-54-60

Введение

Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам является чрезвычайно серьезной проблемой для медицинского и научного сообществ [1]. Одной из причин адаптации к меняющимся условиям окружающей среды может быть способность преодолевать фармацевтические подходы, направленные на элиминацию микроорганизмов. Регулярное и нерациональное использование антибиотиков приводит к росту устойчивости к ним бактерий, а лечение пациентов, инфицированных данными штаммами, требует дорогостоящего, пролонгированного лечения и, как правило, более длительного пребывания в стационаре [1,2]. Помимо приобретенной устойчивости, природная низкая проницаемость мембран некоторых бактериальных штаммов делает проникновение антибиотиков в клетку практически невозможным [2].

Поиск альтернативных путей лечения инфекций, вызванных резистентными бактериями, является целью многих современных исследований. Инфекционный контроль и адекватная патоген-специфичная антибактериальная терапия особенно важны в ортопедической хирургии из-за обширных операций, связанных с установкой имплантатов, тяжелых последствий для пациента и системы здравоохранения в случае развития имплантат-ассоциированной инфекции, которая в подавляющем большинстве случаев требует замены инфицированного имплантата [3]. По данным литературы, частота развития перипротезной инфекции составляет от 2,5% после первичного эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов и до 20% после ревизионных операций, при этом уровень летальности от данного осложнения составляет 2,5% [2].

Известно, что основными возбудителями ортопедической инфекции являются представители рода *Staphylococcus* [3]. В частности, *Staphylococcus aureus* - это наиболее распространенный этиологический агент, выделяемый при остеомиелите, связанном с ортопедическими имплантатами, и более 50% случаев вызваны трудными для эрадикации метициллин-устойчивыми *S. aureus* (MRSA). *S. aureus* способен инфицировать почти все системы органов человеческого тела, сохраняя при этом способность бессимптомно колонизировать 20-60% людей [4,5]. Высокую инвазивность *S. aureus* можно объяснить арсеналом факторов вирулентности и персистенции, включая секретируемые токсины, образование биопленок, создание субпопуляций медленно растущих вариантов малых колоний (SCV), а также развитие устойчивости к противомикробным препаратам [5].

Изучение антимикробных свойств соединений серебра показывает их эффективность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных

бактерий [6,7,8,9]. В своем исследовании Fabritius et al. успешно доказали эффективную антимикробную активность многослойного серебряного покрытия имплантатов на модели инфекции *in vivo* [10]. Harrasser et al. изучали антимикробные эффекты соединений серебра и наблюдали значительную антимикробную активность, которая положительно коррелировала с концентрациями серебра [11]. Кроме того, V. Aurore et al. определили, что наночастицы серебра усиливают бактерицидную активность в остеокластах [12]. Преимуществом ионов серебра является их антиадгезивное действие и предупреждение образования биопленок на поверхности спейсера из полиметилметакрилата [13,14]. A. Hashimoto et al. успешно применили имплантат с гидроксиапатитным покрытием, содержащий оксид серебра, при двухэтапном тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава для лечения септического артрита и через 28 месяцев после 2-го этапа операции осложнений и рецидивов не регистрировали [15].

Ранее нами была показана высокая эффективность оксидов серебра в отношении типовых штаммов MSSA и MRSA, при этом выраженность антибактериального действия не зависела от количества кислорода в соединении [16].

Целью настоящего исследования стал сравнительный анализ антибактериальной активности оксидов серебра ($\text{Ag}_{0,2}\text{O}$, Ag_1O , Ag_2O) в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

Материал и методы

Получение покрытий с серебром и его оксидами. Пленки оксидов серебра осаждались на подложке из бумаги (природного полимера с плотностью 80 г/м²) в вакууме, методом дугового ионно-плазменного распыления металлической мишени. Мощность разряда составляла 1500 Вт, при варьировании рабочего давления реакционного газа кислорода $P=(0,2-2) \cdot 10^{-3}$ мм.рт.ст. (для серебра давление инертного газа аргона составило $P=2 \cdot 10^{-4}$ мм.рт.ст.) в течение 3 минут. Нанесенные вакуумным методом пленки оксида серебра имели общую брутто-формулу: Ag_xO , где x – ориентировочное количество кислорода в составе оксида серебра ($x=0,2; 1; 2$). Покрытия имели гексагональную или кубическую, а чаще смешанную структуру. Толщину осаждаемого оксида серебра определяли весовым методом по стеклянному образцу-свидетелю на аналитических весах. Толщина составляла 120-150 нм. Испытание адгезии пленок оксида серебра для стеклянного образца-свидетеля проводили методом решетчатого надреза. Отслоений пленок на получаемых образцах не наблюдали, что позволило не применять дополнительный слой. Сминание гибких бумажных подложек не приводило к трещинам в по-

крытиях, испытание на адгезию не удаляло покрытие, показав, что они равномерно прочны.

В исследовании была изучена антибактериальная активность трех образцов оксидов серебра ($Ag_{0,2}O$, Ag_1O , Ag_2O), полученных указанным методом.

Микробиологические методы

Исследование носило проспективный характер, в него включали все клинические штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные из биоматериала пациентов с перипротезной инфекцией и/или остеомиелитом за период с января по июнь 2021г.

Выделение *S. aureus* проводили бактериологическим методом, включающим посев на Колумбийский агар и Брайд-Паркер агар. Материалом для исследования служили тканевые биоптаты, раневое отделяемое, синовиальная жидкость и удаленные металлоконструкции (части эндопротезов, винты, пластины, цементные спейсеры), полученные от пациентов, находящихся на стационарном лечении за изученный период. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score $\geq 2,0$. В исследуемом материале регистрировали как моноинфекцию *S. aureus*, так ассоциации, в том числе с грамотрицательными бактериями.

Всего идентифицировано и протестировано 130 изолятов *S. aureus*, из них 86 штаммов отнесены к метициллин-чувствительным (MSSA), 44 – к метициллин-резистентным (MRSA). Принадлежность выделенных культур к MRSA определяли по результатам изучения чувствительности культур к цефокситину. Антибиотикочувствительность культур изучали к 16 антибактериальным препаратам (диско-диффузионным методом - бензилпенициллин, гентамицин, клиндамицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, оксациллин, рифампицин, тетрациклин, фузидовая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, цефокситин, ципрофлоксацин, эритромицин, Е-тест - ванкомицин, фосфомицин), в соответствии с требованиями EUCAST (2021, v.11.0) [17].

Для изучения антибактериальной активности образцов в стерильные пробирки вносили по 3 мл жидкой питательной среды LB. На образцы размером 1*1 см наносили по 50 мкл готовой бактериальной суспензии 0,5 по McF ($1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл) и оставляли на 60 минут при комнатной температуре. Затем каждый образец погружали в LB (в дубликатах). В качестве положительного контроля в LB вносили 50 мкл взвеси бактерий. Отрицательным контролем служил стерильный LB. Пробирки инкубировали 24 часа при температуре 37°C. Для количественной оценки антибактериальной активности образцов, измеряли оптическую плотность LB с бактериями через сутки

инкубации в присутствии образцов. Из каждой пробирки в лунки 96-луночного плоскодонного планшета вносили по 200 мкл (в 4 повторях). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 600 нм (Spectrostar Nano, Германия). На рисунке 1 показаны пробирки с образцами и без через 24 часа инкубации при 37°C.

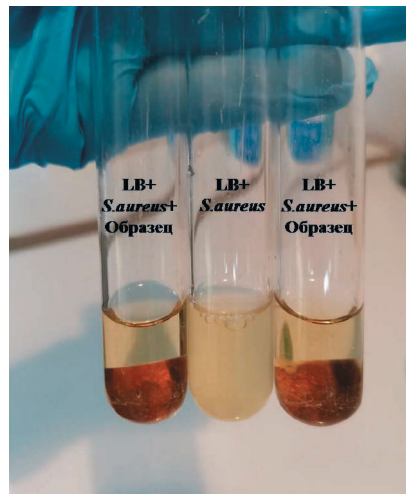


Рисунок 1. Пробирки со средой LB через 18 часов инкубации.

Figure 1. Tubes with LB-broth after 18 hours of incubation.

Предварительно, по аналогичной методике была изучена активность образцов в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA) и *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA).

При наличии видимых признаков роста в пробирках для исключения роста посторонних бактерий выполняли посев бульонных культур на Колумбийский агар и агар Брайд-Паркер, с последующей идентификацией, изучением профиля антибиотикочувствительности и сравнением с изучаемым штаммом.

Образцы считали активными в отношении выделенных культур, а штаммы чувствительными к их действию, при наличии статистически значимой разницы между значениями оптической плотности инкубационных сред с тестируемыми образцами и положительного контроля (LB и бактерии).

Статистический анализ. Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica (версия 13). Оценку нормальности распределения значений выполняли количественным методом Шапиро-Уилка (W-тест). В качестве меры центральной тенденции для изучаемых признаков использовали медиану (Me), в качестве мер рассеяния – нижний и верхний квартили (Q_1 и Q_3), таким образом, данные в таблице 1 представлены в виде: Me ($Q_1; Q_3$). Наличие статистической значимости различий определяли

при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми принимали значения p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

За период исследования из биоматериала, полученного от пациентов с ППИ и/или остеомиелитом, выделено 130 штаммов *S. aureus*, из них 66,2% штаммов были чувствительны к цефокситину – MSSA ($n=86$) и 33,8% – устойчивы – MRSA ($n=44$).

Образцы оксидов серебра с различным содержанием кислорода характеризовались выраженной антибактериальной активностью в отношении клинических изолятов и типовых штаммов *S. aureus* (табл. 1). Вне зависимости от содержания кислорода, установлено значимое снижение медианы оптической плотности в опытных лунках при инкубации с тестируемыми образцами оксидов серебра в сравнении положительным контролем. Для всех оксидов серебра $p < 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют, что более 90% всех штаммов *S. aureus* были чувствительны ко всем образцам оксидов серебра (табл.2). При этом уменьшение количества кислорода в оксиде не оказывало значимого снижения эффективности образцов.

Закономерности устойчивости к оксидам серебра тестируемых культур от фенотипа резистентности не выявлено. По-видимому, чувствительность к оксидам серебра является штаммовой характеристикой и не зависит от наличия тех или иных механизмов резистентности к антибактериальным препаратам.

Изучение антибиотикограмм включенных в исследование культур *S. aureus* показало, что среди 86 изолятов MSSA 84 культуры характеризовались чувствительностью ко всем тестируемым препаратам (к фторхинолонам – чувствительные при увеличенной экспозиции), один штамм обладал multidrug-resistant фенотипом (MDR) и еще один – extensively drug-resistant (XDR). При этом оба устойчивых штамма были чувствительны к тестируемым образцам оксидов серебра.

Все изоляты MRSA были устойчивы к тем или иным антибиотикам различных групп и характеризовались чувствительностью к ванкомицину и фосфомицину. Кроме того, выделенные XDR-штаммы сохраняли чувствительность к линезолиду. Из 44 штаммов 14 были отнесены к MDR и 30 к XDR фенотипам, однако, влияния фенотипа устойчивости на чувствительность к оксидам серебра не выявлено (табл. 3).

При сравнительном анализе оптической плотности жидкой питательной среды под действием образцов с бактериями выявлены статистически значимые различия в сравнении с контролем у 93% штаммов MRSA с фенотипом MDR и 97% – с фенотипом XDR. Для остальных 7% и 3% культур, соответственно, различий не регистрировали. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность тестируемых образцов в отношении клинических изолятов MRSA с множественной антибиотикорезистентностью.

Таблица 1

Оптическая плотность инкубационной питательной среды совместно с образцами и контроль (единицы оптической плотности)

Table 1

Optical density of the incubation nutrient medium together with samples and control (optical density units)

Культуры	Ag0,2O	Ag1O	Ag2O	Контроль* (+)
MSSA, $n=86$	0,096 (0,072;0,196)	0,085 (0,07;0,121)	0,082 (0,066;0,116)	0,372 (0,309;0,429)
MRSA, $n=44$	0,098 (0,072;0,159)	0,087 (0,073;0,108)	0,082 (0,064;0,109)	0,369 (0,303;0,406)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,05 (0,046;0,053)	0,057 (0,056;0,059)	0,054 (0,052;0,057)	0,287 (0,287;0,287)
MRSA ATCC 43300	0,054 (0,052;0,056)	0,05 (0,049;0,052)	0,057 (0,053;0,059)	0,243 (0,243;0,243)

*Примечание: оптическая плотность отрицательного контроля (стерильный LB) – 0,048 (0,044; 0,050).

Note: the optical density of the negative control (sterile LB) – 0,048 (0,044; 0,050).

Таблица 2

Активность тестируемых образцов оксидов серебра в отношении штаммов *S. aureus*, n (%)

Table 2

Activity of tested samples of silver oxides against *S. aureus* strains, n (%)

Образец	Метициллин-чувствительные <i>S. aureus</i> ($n=86$)	Метициллин-устойчивые <i>S. aureus</i> ($n=44$)
Ag0,2O	79 (92%)	42 (96%)
Ag1O	81 (94%)	41 (93 %)
Ag2O	83 (97%)	42 (96%)

Таблица 3

**Доля чувствительных к образцам оксидов серебра штаммов MRSA
с различными фенотипами устойчивости (%)**

Table 3

Proportion of MRSA stains sensitive to silver oxide samples with different resistance phenotypes (%)

Образец	MDR (n=14)	XDR (n=30)
Ag0,2O	93	97
Ag1O	93	94
Ag2O	93	97

На рисунке 2 показана доля культур *S. aureus*, рост которых полностью отсутствовал в питательной среде через 24 часа инкубации в присутствии изучаемых образцов оксидов серебра, и значения их оптической плотности были сопоставимы с отрицательным контролем ($p>0,05$).

Наиболее активными были образцы, содержащие в составе оксида серебра кислород в соотношении 1:1 и 1:2. Процент полного подавления роста MSSA для данных соединений составил более 50%. Клинические штаммы MRSA, несмотря на высокую устойчивость к антибиотикам, также были восприимчивы к действию оксидов серебра, и в 57% через сутки инкубации полностью отсутствовал их рост.

Результаты нашего исследования показали, что оксиды серебра проявляют выраженную активность не только против чувствительных изолятов *S. aureus*, но и против резистентных в отношении антибиотиков штаммов. Устойчивость к соединениям серебра не является широко распространенным явлением, что, по-видимому, связано со значительным количеством мишеней на поверхности и внутри бактериальной клетки. Известно, что соединения серебра способны нарушать бактериальные метаболические процессы [18], увеличивать проницаемость цитоплазматической мембраны [19], взаимодействовать с ДНК [20] и с тиоловыми группами остатков цистеина [21]. Кроме того,

ионы серебра ингибируют дыхательную цепь переноса электронов и изменяют проницаемость клеточной стенки, вызывая гибель микробной клетки [22].

Одним из возможных препятствий использования серебра в качестве антимикробного агента является ограниченная растворимость чистого металлического серебра в водных растворах. В свою очередь, соединения оксидов серебра имеют на порядки более высокие скорости растворения [2]. В нашем предыдущем исследовании при сравнении антибактериальной активности серебра и его оксидов было установлено, что оксиды серебра характеризуются значительно более выраженным антибактериальным действием против типовых штаммов *S. aureus* в сравнении металлическим серебром [16]. Goderecci et al., с целью изучения элюции ионов серебра, наносили оксиды серебра на фольгу из титана, а в качестве контроля использовали покрытие из чистого металлического серебра. В исследовании было продемонстрировано, что серебро из контрольного покрытия не могло элюироваться и диффундировать через твердую агаровую среду до концентрации, способной предотвратить рост бактерий. Напротив, диски с покрытием Ag_xO подавляли рост бактерий (диаметр зоны подавления роста 10 мм), что доказало элюцию ионов серебра из его оксидов в концентрациях, достаточных для подавления роста бактерий [2].

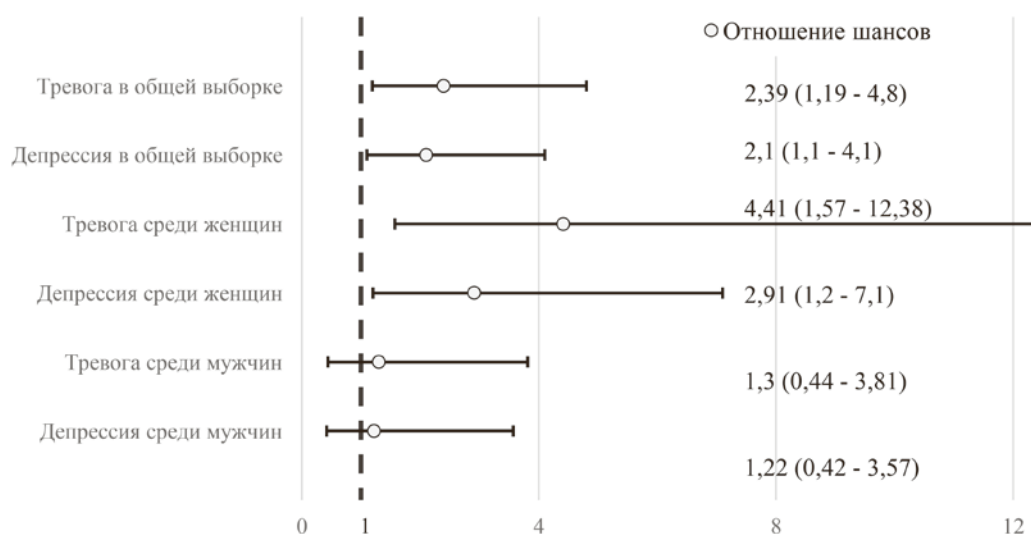


Рисунок 2. Бактерицидный эффект оксидов серебра. Процент полного подавления роста культур *S. aureus*.
Figure 2. Bactericidal effect of silver oxide. The percentage of total suppression of *S. aureus* growth.

Agarwal et al. изучали антибактериальный эффект покрытий с оксидом серебра и регистрировали подавление роста *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium* при чрезвычайно низких концентрациях оксида [9]. Suchomel et al. в ряде экспериментов показали различия взаимодействия материалов на основе серебра с клеточными стенками микроорганизмов. Авторы показали, что штаммы грамположительных бактерий более чувствительны к наночастицам серебра, чем грамотрицательные [23].

В нашей работе к полученным оксидам серебра были чувствительны более 90% клинических изолятов *S.aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. Следует отметить, что на чувствительность к оксидам практически не оказывало влияние количество кислорода в соединениях, и даже минимальное соотношение серебра и кислорода в соединении демонстрировало выраженный антибактериальный эффект. Также чувствительность к оксидам серебра не зависела от фенотипа резистентности MRSA и в 97% соединения были эффективны против XDR-штаммов *S.aureus*.

Несмотря на то, что несколько большую бактерицидную активность продемонстрировали образцы с соотношением серебра и кислорода 1:1 и 1:2 (рис.2), различия не были статистически значимыми. Данный факт указывает, что даже минимальное количество кислорода в оксиде потенцирует действие серебра, а увеличение концентрации не вызывает ощутимого и эффективного нарастания антибактериального действия. Такие соединения высвобождают меньшее количество активных форм кислорода и теоретически могут снижать риск развития нежелательных реакций, связанных с внутриклеточным накоплением активного кислорода и развитием воспаления.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что тестируемые образцы оксидов серебра характеризуются высокой антимикробной активностью в отношении клинических штаммов *S.aureus*. При этом антистафилококковая активность изученных покрытий значимо не зависит от соотношения серебра и кислорода в соединении, а также от фенотипа резистентности штаммов. Устойчивость к соединениям серебра возможна, однако, скорость развития резистентности, по-видимому, ниже, чем у альтернативных противомикробных агентов, что делает перспективным дальнейшее развитие и изучение возможности применения покрытий соединений серебра не только с целью профилактики, но и в составе комплексного лечения ортопедической инфекции.

Литература / References

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. Antibiotic resistance-the need for global

solutions. *The Lancet. Infectious diseases*. 2013;(13):1057-1098. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9

2. Goderecci SS, Kaiser E, Yanakas M, Norris Z, Scaturro J, Oszust R, Medina C D, Waechter F, Heon M, Krchnavek RR, Yu L, Lofland SE, Demarest RM, Caputo GA, Hettinger JD. Silver Oxide Coatings with High Silver-Ion Elution Rates and Characterization of Bactericidal Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017; 22(9): 1487. DOI: 10.3390/molecules22091487

3. Божкова СА, Касимова АР, Тихилов РМ, Полякова ЕМ, Рукина АН, Шабанова ВВ, Ливенцов ВН. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20-31 [Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4): 20-31. (In Russian) DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31]

4. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG, Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature reviews. Microbiology*. 2019; 17(4): 203-218. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4.

5. Masters EA, Trombetta RP, Mesy Bentley KL, Boyce BF, Gill AL, Gill SR, Nishitani K, Ishikawa M, Morita Y, Ito H, Bello-Irizarry SN, Ninomiya M, Brodell JD, Lee CC, Hao SP, Oh I, Xie C, Awad HA, Daiss JL, Owen JR, Kates SL, Schwarz EM, Muthukrishnan G. Evolving concepts in bone infection: redefining biofilm, acute vs. chronic osteomyelitis, the immune proteome and local antibiotic therapy. *Bone Research*. 2019;(7):20. DOI: 10.1038/s41413-019-0061-z

6. Talapko J, Matijevic T, Juzbasic M, Antolovic-Pozgain A, Skrlac I. Antibacterial Activity of Silver and Its Application in Dentistry, Cardiology and Dermatology. *Microorganisms*. 2020;8(9):1400. DOI: 10.3390/microorganisms8091400

7. Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver Nanoparticles: Synthesis, Medical Applications and Biosafety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996-9031. DOI:10.7150/thno.45413

8. Haibo W, Aixin Y, Zhigang L, Xinming Y, Zeling X, Yuchuan W, Runming W, Mohamad KM, Ligang H, Wei X, Huiru T, Wang Y, Li H, Sun H. Deciphering Molecular Mechanism of Silver by Integrated Omic Approaches Enables Enhancing its Antimicrobial Efficacy in *coli*. *PLoS Biology*. 2019; 17(6): e3000292. DOI:10.1371/journal.pbio.3000292

9. Agarwal R, Gupta N, Singh R, Nigam S. Ateeq B. Ag/AgO Nanoparticles Grown via Time Dependent Double Mechanism in a 2D Layered Ni-PCP and Their Antibacterial Efficacy. *Scientific Reports*. 2017;(7):44852. DOI:10.1038/srep44852

10. Fabritius M, Al-Munajjed AA, Freytag C, Jülke H, Zehe M, Lemarchand T, Arts JJ, Schumann D, Alt V,

Sternberg K. Antimicrobial Silver Multilayer Coating for Prevention of Bacterial Colonization of Orthopedic Implants. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2020; 13(6): 1415. DOI: 10.3390/ma13061415

11. Harrasser N, Jüssen S, Banke JJ, Kmeth R, Eisenhart-Rothe R, Stritzker B, Gollwitzer H, Burgkart R. Antibacterial efficacy of titanium-containing alloy with silver-nanoparticles enriched diamond-like carbon coatings. *AMB Express*. 2015;5(1):77. DOI:10.1186/s13568-015-0162-z

12. Aurore V, Caldana F, Blanchard M, Kharoubi Hess S, Lannes N, Mantel PY, Filgueira L, Walch M. Silver-nanoparticles increase bactericidal activity and radical oxygen responses against bacterial pathogens in human osteoclasts. *Nanomedicine*. 2018;14(2):601-607.

13. Qin H, Cao H, Zhao Y, Zhu C, Cheng T, Wang Q, Peng X, Cheng M, Wang J, Jin G, Jiang, Y, Zhang X, Liu X, Chu PK. *In vitro* and *in vivo* anti-biofilm effects of silver nanoparticles immobilized on titanium. 2014;(35):9114-9125. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.040

14. Zhao Y, Cao H, Qin H, Cheng T, Qian S, Cheng M, Peng X, Wang J, Zhang Y, Jin G, Zhang X, Liu X, Chu PK. Balancing the Osteogenic and Antibacterial Properties of Titanium by Codoping of Mg and Ag: An *in Vitro* and *in Vivo* Study. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015;7(32):17826-17836. DOI: 10.1021/acsami.5b04168

15. Hashimoto A, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M. First experience with a thermal-sprayed silver oxide-containing hydroxyapatite coating implant in two-stage total hip arthroplasty for the treatment of septic arthritis with hip osteoarthritis: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020; (77): 434-437. DOI:10.1016/j.ijscr.2020.11.032

16. Гордина ЕМ, Божкова СА, Ерузин АА. Сравнительная оценка антибактериальной активности оксидов серебра с различным содержанием кислорода. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(2):23-28. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-23-28 [Gordina EM, Bozhkova SA, Erusin AA. Comparative evaluation of antibacterial activity of silver oxides with different oxygen content. *Siberian Medical Review*. 2021; (2):23-28. (In Russian) DOI: 10.20333/2500136-2021-2-23-28]

17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021.

18. Cui L, Chen P, Chen S, Yuan Z, Yu C, Ren B, Kaisong Z. *In Situ* Study of the Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Silver Nanoparticles by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Analytical Chemistry*. 2013; (85): 5436-5443. DOI: 10.1021/ac400245j

19. Li X, Lenhart JJ, Walker HW. Dissolution-Accompanied Aggregation Kinetics of Silver Nanoparticles. *Langmuir*. 2010; (26): 16690-16698. DOI: 10.1021/la101768n

20. Li WR, Xie XB, Shi QS, Duan SS, Ouyang YS, Chen YB. Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles on *Staphylococcus aureus*. *Biomaterials*. 2011;(24):135-141. DOI: 10.1007/s10534-010-9381-6

21. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008;74(7):2171-2178. DOI: 10.1128/AEM.02001-07

22. Percival SL, Slone W, Linton S, Okel T, Corum L, Thomas JG. The Antimicrobial Efficacy of a Silver Alginate Dressing Against a Broad Spectrum of Clinically Relevant Wound Isolates. *International Wound Journal*. 2011; (8): 237-243. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00774.x

23. Suchomel P, Kvitek L, Panacek A, Prucek R, Hrbac J, Vecerova R, Zboril R. Comparative Study of Antimicrobial Activity of AgBr and Ag Nanoparticles (NPs). *PLoS ONE*. 2015. 10(3): e0119202. DOI:10.1371/journal.pone.0119202

Сведения об авторах

Гордина Екатерина Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

Божкова Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +79219198714; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Ерузин Александр Анатольевич, к.т.н., инженер участка вакуумной металлизации, специалист в области низкотемпературной плазмы АО "Радиотехкомплект"; адрес: Российская Федерация, 192012, г. Санкт-Петербург, проспект Обуховской Обороны д.120, литера КЕ, тел.: +7(812)3639403, e-mail: chemical-man@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2327-2466>

Author information

Ekaterina M. Gordina, Cand.Med.Sci., senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. Address: 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, Russian Federation. 192252; Phone: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>.

Svetlana A. Bozhkova, Dr.Med.Sci., Head of the Scientific Department of Wound Infection Treatment and Prevention and the Department of Clinical Pharmacology, Professor of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation. 192252; Phone: +79219198714; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>.

Alexander A. Erusin, Cand.Tech.Sci., engineer of the vacuum metallization section, specialist in the field of low-temperature plasma JSC "Rtki"; Address: 120, Prospekt Obukhovskoy Oborony, St. Petersburg, Russian Federation. 192012; Phone: +7(812)3639403, e-mail: chemical-man@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2327-2466>.

Дата поступления 02.07.2021

Дата рецензирования 28.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 02 July 2021

Revision Received 28 September 2021

Accepted 29 September 2021

© КОНОВА А.В.

УДК 616.61:616.613-007.63-089.163-089.168.1

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-61-66

Динамика толщины паренхимы почки у больных с гидронефрозом до и после операции

А.В. Конова

Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И. С. Берзона, Красноярск 660123, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить изменения величины паренхимы почки у больных с гидронефрозом до и после операции в зависимости от возраста больного.

Материал и методы. Обработаны архивные истории болезней 350 пациентов, прооперированных по поводу врождённого гидронефроза в период 1990-2020 гг. Возраст больных на момент операции: от одного месяца до 18 лет. На основании протоколов ультразвукового исследования почек до и после операции оценена динамика изменения толщины паренхиматозного слоя поражённой почки.

Результаты. Максимальное уменьшение почечной паренхимы до операции отмечено в возрастной группе от 15 до 18 лет: 46,00 % и 59,68%, на полюсах и в средней трети соответственно; в возрасте 0-3 мес. - минимальное: 24,43 % на полюсах, 49,06 % в средней трети почки. Лучший результат восстановления толщины паренхиматозного слоя после операции получен в 1 группе: 94,04 % на полюсах почки и 87,74 % в средней трети; низкий процент восстановления паренхимы диагностирован в 7 возрастной группе 69,11 % и 61,52 % соответственно. Показатели утраты и восстановления паренхимы в каждой возрастной группе статистически достоверны, при всех выполненных сравнениях $p < 0,001$.

Заключение. У прооперированных в возрасте до 3 месяцев наблюдается минимальная степень уменьшения толщины паренхиматозного слоя почки до операции, а данные по восстановлению почечной паренхимы после хирургической коррекции максимально высокие. С увеличением возраста на момент операции вероятность полного соответствия толщины паренхимы оперированной почки, относительно здоровой, достоверно уменьшается.

Ключевые слова: возраст, гидронефроз, операция, паренхима, почка, толщина.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Конова АВ. Динамика толщины паренхимы почки у больных с гидронефрозом до и после операции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):61-66. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-61-66

Dynamics of renal parenchymal thickness in hydronephrosis patients before and after surgery

A.V. Konova

I. S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk 660123, Russian Federation

Aim of study. To reveal changes in renal parenchymal thickness in hydronephrosis patients before and after surgery depending on the patient's age.

Materials and methods. Archived medical histories of 350 patients after surgery for congenital hydronephrosis within 1990-2020 were studied. The age of patients at the moment of surgery varied from one month to 18 years. The dynamics of change in the parenchymal layer thickness of the impaired kidney was evaluated based on ultrasound protocols of kidney scanning before and after the surgery.

Results. The maximum decrease in renal parenchyma before surgery was noted in the group of patients aged 15-18 years: 46.00% and 59.68% on the poles and in the lower third, respectively. The minimum decrease was registered in patients aged 0-3 months: 24.43% on the poles and 49.06% in the middle third of the kidney. The best renal parenchyma restoration after surgery was registered in group 1: 94.04% on the poles and 87.74% in the middle third. Low percentages of parenchymal regeneration were observed in the 7th age group: 69.11% and 61.52%, respectively. The values of loss and restoration of parenchyma in each age group were statistically reliable at $p \leq 0.001$.

Conclusion. Patients operated at the age before 3 months were observed to have the minimum decrease in the thickness of the renal parenchymal layer before surgery with maximum values associated with restoration of renal parenchyma after surgical correction. The probability of complete equivalence of parenchymal thickness of the operated kidney to the healthy one reliably declines with increasing age at the moment of operation.

Key words: age, hydronephrosis, surgery, parenchyma, kidney, thickness.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Konova AV. Dynamics of renal parenchymal thickness in hydronephrosis patients before and after surgery. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):61-66. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-61-66

Введение

Врождённый гидронефроз – одна из сложных проблем в хирургии, занимающих второе место среди всех заболеваний мочевыделительной системы. В последние годы отмечается увеличение количества

больных с данной патологией [1]. Это обусловлено, как её истинным ростом, так и активным внедрением пре- и постнатальной диагностики, а также осмотрами узких специалистов в декретированные сроки [2,3,4,5,6].

Причины гидронефроза могут быть, как внутреннее, так и наружное. К внутренним относятся: стриктура, клапан области пиелоуретерального сегмента. К наружным: добавочный сосуд, эмбриональные спайки, фиксированный перегиб и высокое отхождение мочеточника [7,8,9]. Результаты исследований многих клиницистов свидетельствуют о том, что обструктивные уropатии создают особую предрасположенность к инфицированию мочевых путей с последующим пиелонефротическим поражением. При обструктивных уropатиях, сопровождающихся повышением внутрилоханочного давления, создаются условия для резорбции мочи форникальным аппаратом с попаданием микробов в кровоток и лимфатическую систему [10]. В свою очередь, возникающий пиелонефрит характеризуется хронической формой течения с частыми обострениями или торпидным течением процесса, и в подавляющем большинстве с неэффективными результатами антибактериальной терапии [11].

Залог успеха в лечении гидронефроза – это устранение препятствия и восстановление уродинамики. Оперативное вмешательство, направленное на ликвидацию обструкции и нормализацию уродинамики является основным компонентом лечения [12,13,14,15].

В литературе встречаются разноречивые подходы к срокам оперативного вмешательства. Поэтому задача данного исследования- изучение взаимосвязи между возрастом больного на момент операции и изменением толщины паренхимы пораженной почки. На данный момент в доступных публикациях идентичных исследований не обнаружено. Значимость проблемы обусловлена распространённостью данной патологии и длительным бессимптомным течением [11]. Динамика темпов утраты и восстановления паренхимы при гидронефрозе актуальна, и положена в основу этой работы.

Цель исследования. Выявить изменения величины паренхимы почки у больных с гидронефрозом до и после операции, в зависимости от возраста больного.

Материал и методы

В ходе работы проанализированы 700 историй болезней 350 пациентов, находившихся на лечении и обследовании по поводу врожденного гидронефроза в период с 1990 по 2020гг. в КГБУЗ «КМКБ № 20 им.И.С. Берзона» г.Красноярска и ЧУЗ КБ «РЖД-медицина» г.Красноярск. Все больные, в зависимости от возраста на момент операции разделены на 7 возрастных групп. Для достоверности исследования в каждую группу выбрано по 50 человек: 1) 0-3мес. (n=50), 2) 4-6мес. (n=50), 3) 7-12мес. (n=50), 4) 1-3г. (n=50), 5) 4- 7лет (n=50), 6) 8-14лет(n=50), 7) 15-18лет (n=50). Среди пациентов преобладали лица мужского пола- 62,29 %.

Критериями включения в исследование являлось: односторонний процесс поражения, наличие здоровой контрлатеральной почки, однократно выполненная ор-

гансохраняющая операция, а также данные ультразвукового исследования перед операцией и в отдаленные сроки послеоперационного периода (10-15 мес.).

Причины гидронефроза были следующие –стриктура пиелоуретерального сегмента- 225 случаев, её встречаемость по группам составила: 1) 41(82 %), 2) 30(60 %), 3) 34 (68 %), 4) 33 (66 %), 5) 27(54 %), 6) 28 (56 %), 7) 32 (64 %), фиксированный перегиб мочеточника- 17 больных, статистически учтены в группе больных со стриктурой, так как у всех наблюдалось вторичное сужение просвета мочеточника; добавочный нижнеполярный сосуд- 94 случая: 1) 7 (14 %), 2) 13 (26 %), 3) 12 (24 %), 4) 12 (24 %), 5) 16 (32 %), 6) 19 (38 %), 7) 18 (36 %); из них 68 (72 %) случаев- артерия, 18 (19 %) - вена, 8 (9 %)- комбинация вены с артерией; эмбриональные спайки мочеточника без стриктуры- 23 случая, высокое отхождение мочеточника у 8 больных- 5 (10 %) из 5 группы, 3 (6 %) из 6 группы; клапаны пиелоуретерального сегмента не встречались.

Больные первых двух возрастных групп обследовались с диагнозом пиелозектазия, которая амбулаторно выявлена на ультразвуковом скрининге, жалобы в данной группе отсутствовали. У больных дошкольного возраста (3, 4 группы) отмечались эпизоды «беспричинных» подъемов температуры, боли в животе, мочевой синдром в виде лейкоцитурии, микрогематурии, протеинурии. Взрослые больные предъявляли жалобы на боль в пояснице, головные боли, недомогание, быструю утомляемость, отмечалось повышение артериального давления. Небольшой процент пациентов переведен из других отделений, где они находились с подозрением на острый живот.

Все поступавшие в клинику больные обследовались по стандартной схеме: общеклинические анализы крови и мочи. Для определения состояния полостной системы почки, оценки уродинамики применяли экскреторную урографию. В неясных диагностических случаях выполнялась мультиспиральная компьютерная томография почек с болюсным контрастированием. Ультразвуковую диагностику использовали для определения размеров почки, полостной системы, структуры и положения почек. В процессе исследования сравнивалась толщина паренхимы до и после операции на больной и здоровой почках.

В ходе дооперационного исследования сравнивалась толщина паренхимы на здоровой и больной почках у каждого пациента. Сравнение проводилось на полюсах и в среднем сегменте. От величины (в миллиметрах) толщины паренхимы здоровой почки вычиталась величина толщины паренхимы больной почки. Определялась соответствующая разница в миллиметрах.

В ходе послеоперационного исследования через год после операции, сравнивалась толщина паренхиматозного слоя в среднем сегменте и на полюсах, на больной и здоровой почках. Вычислялся процент соответствия

толщины паренхимы на прооперированной почке относительно здоровой. Путём расчетов получены среднестатистические данные по полюсам и средней трети в каждой возрастной группе больных.

Этические принципы и нормы при проведении исследования были соблюдены в полном объеме (выписка из протокола заседания локального этического комитета КМКБ КГБУЗ №20 им.И.С.Берзона №23 от 17.02.2020г.). Статистическая обработка осуществлялась при применении пакета анализа SPSS Statistics 17.0. Проверка на нормальность распределения количественных данных производилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Так как все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Дополнительно полученные качественные параметры представлены в виде абсолютных значений (абс.), процентов (%), средних арифметических и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, при сравнении двух зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. За критический уровень

значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался уровень, равный $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день операцией выбора хирургического лечения гидронефроза является операция Хайнса-Андерсена в модификации Кучера-резекция лоханочно-мочеточникового соустья с последующим наложением пиелоуретероанастомоза.

Из таблицы №1 видно, что пластика прилоханочного сегмента выполнена большинству больных из первых 5 возрастных групп - 227 (64,85 %), - в 6 и 7 группах - была выполнена у всех больных - 100 (28,57 %). Процент уретеролиза в младшей возрастной группе не превышал 16 %, у больных старше 5 лет (обоим больным из 5 группы по 4 года) не выполнялся, т.к. наличие спаек сочеталось со вторичными морфологическими изменениями мочеточника.

Дооперационное исследование.

При сравнении толщины паренхиматозного слоя больной и здоровой почек (табл. 2) по всем сегментам в каждой возрастной группе получено, что паренхима пораженной почки до операции всегда статистически значимо уменьшается.

Таблица 1

Объёмы выполненных оперативных вмешательств

Table 1

The extent of operative interventions

№ группы	возраст	Пиело-уретероанастомоз по Хайнсу-Андерсену в модификации Кучера Абс., %	Антевазальный пиелоуретероанастомоз Абс., %	Уретеролиз Абс., %
1.	0-3мес.	41(82)	7 (14)	2(4)
2.	4-6мес.	30 (60)	12 (24)	8 (16)
3.	7-12мес.	34 (68)	12 (24)	4 ()
4.	1-3года	33 (6)	10 (20)	7 (14)
5.	4-7 лет	32 (64)	16 (32)	2 (4)
6.	8-14лет	31 (62)	19 (38)	0
7.	15-18лет	32 (64)	18 (36)	0

Таблица 2

Показатели толщины паренхимы почки до операции (Me [P25; P75])

Table 2

Renal parenchymal thickness before surgery (Me [P25; P75])

	Толщина, мм.				p (критерий Манна-Уитни)
	полюса		средний сегмент		
	больная	здоровая	больная	здоровая	
	1	2	3	4	
0-3мес.	7,0 [7,0;8,0]	9,0 [9,0;10,0]	4,0 [4,0;4,0]	8,0 [7,0;8,25]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
4-6мес.	8,0 [7,0;8,0]	10,0 [10,0;11,0]	4,0 [4,0;4,25]	8,0 [8,0;9,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
7-12мес.	8,0 [7,0;8,0]	11,0 [10,0;11,25]	4,0 [4,0;5,0]	9,0 [8,0;10,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
1-3года	9,0 [8,0;9,0]	12,0 [11,0;12,25]	5,0 [4,0;5,25]	10,0 [10,0;10,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
4-7лет	9,0 [8,0;10,0]	13,0 [12,75;14,0]	6,0 [5,0;6,0]	11,0 [11,0;12,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
8-14лет	10,0 [8,0;11,0]	18,0 [17,0;19,0]	7,0 [6,0;8,0]	16,0 [15,0;18,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
15-18лет	11,0 [9,75;13,0]	21,0 [20,0;21,0]	7,0 [6,0;9,0]	19,0 [18,0;20,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001

Послеоперационное исследование

Из таблицы 3 видно, что в результате оперативного вмешательства имело место статистически значимое увеличение толщины паренхимы оперированной почки во всех возрастных группах.

Из таблицы 4 видно, что при сравнении толщины паренхиматозного слоя оперированной почки с паренхимой здоровой почки этого же пациента, получено, что у больных 1 группы соответствие по полюсам и среднему сегменту составляет $94,94 \pm 0,07$ % и $87,74 \pm 0,12$ %. С увеличением возраста больного процент соответствия уменьшается. В каждой последующей возрастной груп-

пе показатели ниже, чем в предыдущей. В 7 группе получены самые низкие результаты $63,58 \pm 0,08$ % на полюсах и $56,77 \pm 0,09$ % в среднем сегменте, что обусловлено более длительным периодом болезни, и как следствие наличием структурных изменений паренхиматозного слоя, степень выраженности которых прямо пропорциональна давности заболевания.

При сравнении значений соседних возрастных групп статистически значимые результаты получены между 4 и 5; 5 и 6; 6 и 7 группами. При сравнении не соседних возрастных групп статистически значимые результаты получены между 1 и 3; 2 и 4 группами.

Таблица 3

Показатели толщины паренхимы больной почки до и после операции (Me [P25; P75])

Table 3

Renal parenchymal thickness before and after surgery (Me [P25; P75])

	Толщина, мм.				p (критерий Вилкоксона)
	полюса		средний сегмент		
	до операции	после операции	до операции	после операции	
	1	2	3	4	
0-3мес.	7,0 [7,0;8,0]	12,0 [11,0;12,0]	4,0 [4,0;4,0]	10,0 [9,0;11,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
4-6мес.	8,0 [7,0;8,0]	11,0 [11,0;12,0]	4,0 [4,0;4,25]	10,0 [9,0;11,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
7-12мес.	8,0 [7,0;8,0]	11,0 [11,0;12,0]	4,0 [4,0;5,0]	9,0 [8,0;10,25]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
1-3года	9,0 [8,0;9,0]	12,0 [11,0;12,0]	5,0 [4,0;5,25]	9,0 [8,0;10,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
4-7лет	9,0 [8,0;10,0]	12,0 [11,0;13,0]	6,0 [5,0;6,0]	10,0 [8,0;11,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
8-14лет	10,0 [8,0;11,0]	13,0 [12,0;15,0]	7,0 [6,0;8,0]	11,0 [10,0;12,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001
15-18лет	11,0 [9,75;13,0]	14,0 [13,0;16,0]	7,0 [6,0;9,0]	11,0 [10,0;13,0]	p1-2= < 0,001, p3-4= < 0,001

Таблица 4

Показатели толщины паренхиматозного слоя почки в послеоперационном периоде (%)

Table 4

Renal parenchymal thickness in the post-operative period (%)

	Возраст на момент операции	Процентное соответствие толщины паренхимы на полюсах прооперированной почки, относительно здоровой (через год после операции). Среднее арифметическое по группе.		Процентное соответствие толщины паренхимы в среднем сегменте оперированной почки, относительно здоровой (через год после операции). Среднее арифметическое по группе.	
		M±σ	Me [P25; P75]	M±σ	Me [P25; P75]
1	0-3мес.	94,94±0,07	100 [91,67;100,00]	87,74±0,12	90,00 [80,00;100,00]
2	4-6мес.	93,49±0,08	100,00 [85,4375;100,00]	85,22±0,14	90,00 [76,44;100,00]
3	7-12мес.	91,87±0,07	91,67 [85,4375;100,00]	83,25±0,12	81,82 [72,73;91,67]
4	1-3года	87,09±0,11	88,79 [78,1575;94,6450]	81,32±0,12	82,5750 [72,73;90,91]
5	4-7 лет	79,93±0,09	81,25 [72,855;86,67]	76,73±0,13	75,00 [66,67;84,62]
6	8-14лет	69,11±0,09	68,995 [62,6475;75,2975]	61,52±0,09	61,8050 [55,0025;68,5025]
7	15-18лет	63,58±0,08	63,64 [57,8775;69,57]	56,77±0,09	55,00 [50,00;65,00]
полюса		средний сегмент			
p1-3=0,025; p2-4=0,007; p4-5=0,001; p5-6=0,001; p6-7=0,003		p2-4=0,045; p4-5=0,001; p5-6=0,001; p6-7=0,015			

Таблица 5

Полное восстановление паренхимы почки в послеоперационном периоде по возрастным группам

Table 5

Complete restoration of renal parenchyma in the post-operative period in age groups

№ группы	Возраст на момент операции	Число случаев полного восстановления паренхимы во всех сегментах через год после операции Абс., %, m
1.	0-3мес.	8 (16 %)
2.	4-6мес.	7 (14 %)
3.	7-12мес.	3 (6 %)
4.	1-3года	1 (2 %)
5.	4-7 лет	0
6.	8-14лет	0
7.	15-18лет	0

Из таблицы 5 видно, что увеличение толщины паренхимы оперированной почки до нормальных размеров возможно только, у прооперированных в возрасте до полутора лет (возраст единственного больного из 4 группы - 18месяцев).

Заключение

Таким образом, на основании данного исследования, можно сделать следующие выводы:

1. До операции, на стороне поражения, толщина паренхиматозного слоя почки всегда статистически значимо уменьшается.

2. В результате оперативного лечения паренхима оперированной почки статистически значимо нарастает.

3. По результатам послеоперационного ультразвукового исследования, путём расчётов получено, что полное восстановление толщины паренхиматозного слоя до нормальных размеров возможно только у больных, прооперированных в возрасте до полутора лет.

4. У прооперированных во взрослом состоянии выявлен значительный недостаток паренхиматозной ткани на стороне поражения, в цифровом значении он в среднем достигает 40 %.

5. Возможность увеличения толщины паренхимы оперированной почки до должествующих размеров связана с возрастом пациента на момент операции; чем старше больной, тем меньше шансов.

Литература / References

1. Портнягина ЭВ, Юрчук ВА, Титова СВ, Дергачев ДА, Портнягин ЕВ, Эюбов ИТ, Якимова СИ. Морфофункциональные изменения почек при врожденном гидронефрозе у детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;(5):27-30. [Portnyagina EV, Yurchuk VA, Titova SV, Dergachev DA, Portnyagin EV, Eyubov IT, Yakimova SI. Morphofunctional changes of the kidneys in congenital hydronephrosis in children. *Siberian Medical Review*. 2011;(5):27-30. (In Russian)]

2. Левитская МВ, Разумовский АЮ, Меновщикова ЛБ, Мокрушина ОГ, Гуревич АИ, Юдина ЕВ, Шумихин ВС. Опыт лечения гидронефроза у детей раннего возраста. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии. Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 100-летию медицинского образования в пермском крае. 2015. 139147. [Levitskaya M V, Razumovsky AYU, Menovshchikova LB, Mokrushina OG, Gurevich AI, Yudina EV, Shumikhin VS. Experience in the treatment of hydronephrosis in young children. Current issues of obstetrics and gynecology, neonatology and neonatal surgery. Proceedings of the scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of medical education in the Perm region. 2015. 139147. (In Russian)]

3. Цыгина ЕН, Дворяковский ИВ, Агеева МИ, Зоркин СН, Дворяковская ГМ, Воронина ТГ. Диагностическое значение эхографии в оценке состояния почек у новорожденных детей с пренатально выявленным расширением собирательной системы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2009;(2):43-51. [Tsygina EN, Dvoryakovsky IV, Ageeva MI, Zorkin SN, Dvoryakovskaya GM, Voronina TG. Diagnostic value of echography in assessing the state of the kidneys in newborn children with prenatally detected expansion of the collective system. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2009;(2):43-51. (In Russian)]

4. Аляев ЮГ, Амосов АВ. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологии. *Урология*. 2000;(4):26-32. [Alyayev YuG, Amosov AB. Ultrasound methods of functional diagnostics in urology. *Urology*. 2000;(4):26-32. (In Russian)]

5. Папаян АВ, Стяжкина ИС. Неонатальная нефрология. СПб.: Питер. 2002: 175-238. [Papayan AB, Styazhkina IS. *Neonatal Nephrology*. St. Petersburg: Peter. 2002: 175-238. (In Russian)]

6. Дыбунов АГ, Дворяковский ИВ, Зоркин СН. Возможности доплерографии в диагности-

ке уропатий у детей. *Ультразвуковая диагностика*. 2000;(4):35-40. [Dybunov AG, Dvoryakovskiy IV, Zorkin SN. The possibilities of Dopplerography in the diagnosis of uropathies in children. *Ultrasound Diagnostics*. 2000;(4):35-40.]

7. Осипов ИБ, Лебедев ДА. Обструктивные уропатии у детей. Методическое руководство. Санкт-Петербург: СПб.; 2012. [Osipov IB, Lebedev DA. Obstructive uropathies in children. Methodological guide. St.Petersburg: St.Petersburg.; 2012. (In Russian)]

8. Губарев ВИ, Зоркин СН, Шахновский ДС. Современные подходы к лечению обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента у детей. *Детская хирургия*. 2017;(5):262-266. [Gubarev VI, Zorkin SN, Shakhnovskiy DS. Modern approaches to the treatment of pelvic-ureteral segment obstruction in children. *Pediatric Surgery*. 2017;(5):262-266. (In Russian)]

9. Карпенко ВС. Причины гидронефроза и выбор метода оперативного лечения. *Урология*. 2002;(3):43-46. [Karpenko VS. The causes of hydronephrosis and the choice of the method of surgical treatment. *Urology*. 2002;(3):43-46. (In Russian)]

10. Зоркин СН, Хворостов ИН, Смирнов ИЕ, Дворяковский ИВ. Патогенетические основы формирования и принципы лечения обструктивных уропатий у детей. Монография. М.:ПедиатрЪ, 2013. 184 с. [Zorkin SN, Hvorostov I N, Smirnov IE, Dvoryakovskiy IV. Pathogenetic bases of formation and principles of treatment of obstructive uropathies in children. М.: Pediatrician, 2013. 184 p. (In Russian)]

11. Пугачев АГ. Эволюция функции почек и верхних мочевых путей после оперативной коррекции гидронефроза у детей (ребенок, подросток, взрослый человек). Материалы научно-практической конференции детских урологов «Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей». Москва. 2001: 110-111. [Pugachev AG. Evolution of kidney and upper urinary tract function after operative correction of hydronephrosis in children (child, teenager, adult. Materials of the scientific and practical conference of pediatric urologists Modern technologies in the assessment of long-term results of treatment of urological pathology in children. Moscow. 2001:110-111. (In Russian)]

12. Шарков СМ, Яцык СП, Фомин ДК, Ахмедов ЮМ. Обструкция верхних мочевых путей у де-

тей. Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей. М.: 2012. [Sharkov SM, Yatsyk SP, Fomin D K, Akhmedov YuM. Obstruction of the upper urinary tract in children. The Union of Pediatricians of Russia, the Scientific Center for Children's Health. М.: 2012. (In Russian)]

13. Леонова ЛВ, Севергина ЭС, Ческис АЛ. Морфология почек при врожденном гидронефрозе. Материалы научно-практической конференции детских урологов «Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей». М.; 2001: 92-93. [Leonova LV, Severgina ES, Cheskis AL. Kidney morphology in congenital hydronephrosis. Materials of the scientific and practical conference of pediatric urologists Modern technologies in the assessment of long-term results of treatment of urological pathology in children. М.; 2001: 92-93p. (In Russian)]

14. Бережной АГ, Дябкин УВ, Капсаргин ФП, Залевский АА. Топографо-анатомическое обоснование использования оперативного доступа к почке. *Новости хирургии*. 2012;20(4):75-80. [Berezhnoy AG, Dyabkin UV, Kapsargin FP, Zalevsky AA. Topographic and anatomical justification of the use of operative access to the kidney. *Surgery News*. 2012;20(4):75-80. (In Russian)]

15. Ческис АЛ, Севергина ЭС, Леонова ЛВ, Остапко МС. Состояние и развитие почек после оперативного лечения гидронефроза у детей. *Урология*. 2002;(4):39-43. [Cheskis AL, Severgina ES, Leonova LV, Ostapenko MS. The state and development of the kidneys after surgical treatment of hydronephrosis in children. *Urology*. 2002;(4):39-43. (In Russian)]

Сведения об авторах

Конова Анна Викторовна, соискатель, врач детский хирург, детский уролог-андролог, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И. С. Берзона, адрес: Российская Федерация, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12; тел.: +7(391)2640611; e-mail: konova.nyuta@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7153-0074>

Author information

Konova Anna Viktorovna, applicant, pediatric surgeon, pediatric urologist-andrologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I. S. Berzon, Address: 12 Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation; Phone: +7(391)2640611; e-mail: konova.nyuta@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7153-0074>

Дата поступления 14.08.2021

Дата рецензирования 27.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 14 August 2021

Revision Received 27 September 2021

Accepted 29 September 2021

© MICHEL FRIEDRICH, DOMINIQUE FRIEDRICH, ARNE TERJUNG, GUNTHER ROGMAN, THOMAS FRIELING, CLAYTON KRAFT, BERNHARD HEMMERLEIN, ALEXANDER KHUDYAKOV

UDK 618.11-006.6-033.2-021.3-06:618.2

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-67-70

Casuistics of primary metastatic ovarian cancer in pregnancy

Michel Friedrich¹, Dominique Friedrich¹, Arne Terjung¹, Gunther Rogmans¹, Thomas Frieling², Clayton Kraft³, Bernhard Hemmerlein⁴, Alexander Khudyakov¹

¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Helios Klinikum, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld, Germany

²Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Onkologie, Helios Klinikum, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld, Germany

³Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Helios Klinikum, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld, Germany

⁴Institut für Pathologie, Helios Klinikum, Lutherplatz 40, D-47805 Krefeld, Germany

Abstract. Malignancies during pregnancy are usually treated similarly to the malignancies in non-pregnant patients. Results of controlled therapeutic trials are typically not available. However, registered studies associated with some of the most common malignancies exist. In case of ovarian cancer, due to its rarity – especially with the primary metastatic cases – only individual case reports are available. The article presents a case with par aortal abdominal, thoracic and cervical lymph node metastasis in a 33-years-old pregnant female. She was treated with primary systemic chemotherapy since early pregnancy. At 32 weeks of gestation, the patient gave birth to a girl (1460g) by caesarean section. Subsequently, the patient received 3 more cycles of chemotherapy with carboplatin/paclitaxel and bevacizumab for 30 months as well as letrozole maintenance therapy. Three years after the initial diagnosis, complete instrumental assessment showed unremarkable results without tumour recurrence.

Key words: primary ovarian cancer, pregnancy, chemotherapy, surgery.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Michel Friedrich, Dominique Friedrich, Arne Terjung, Gunther Rogmans, Thomas Frieling, Clayton Kraft, Bernhard Hemmerlein, Alexander Khudyakov. Casuistics of primary metastatic ovarian cancer in pregnancy. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):67-70. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-67-70

Introduction

Cancer diseases in pregnancy have an incidence of 1:1000. These are primarily malignant melanoma (2.6:1000), Hodgkin's lymphoma (1:1,000-6,000), breast cancer (1:3,000-10,000) and cervical carcinoma (1.2:10,000). Ovarian carcinoma only occurs in approximately 1-2 cases out of 100,000 pregnancies [1, 2]. Based on German statistics, this affects about 6-12 patients per year, making ovarian cancer one of the least severe malignancies.

Malignancies during pregnancy are usually treated similarly to the respective malignancies in non-pregnant patients. Results of controlled therapeutic trials are usually unavailable. However, register studies associated with some of the most common malignancies exist. In case of ovarian cancer, however, due to its rarity – especially of primary metastatic cases – only individual case reports are available.

Case report

A 33-years-old patient was present at the emergency department at 11 weeks of gestation with swelling in her left arm. Phlebothrombosis of the left subclavian vein was suspected. Duplex sonography was performed showing pronounced cervical lymphomas in addition to free perfusion of all vessels. Histological assessment revealed presence of cervical lymph node metastases of estrogen receptor-positive adenocarcinoma.

As part of the tumour search, the gynaecological examination revealed cystic space-consuming lesions in recto-uterine cavity as well as a timely and unremarkable pregnancy.

Histological confirmation of low-grade serous ovarian cancer was performed during laparoscopic adnexectomy based on a borderline tumour of the right ovary. MRI staging of the chest and abdomen revealed the presence of stage cT3a, cN1, pM1, FIGO IVB with paraaortal abdominal, thoracic and cervical lymph node metastases.

After a detailed explanation and presentation of the second and third opinions, the patient wished to maintain the pregnancy and to undergo primary systemic chemotherapy.

Four cycles of carboplatin/paclitaxel (AUC5/175mg/m² KOE, q3w) showed a favourable response of cervical lymph node metastases and a decrease of tumour marker Ca 12-5. Due to inconspicuous IUGR of the fetus, the therapy with carboplatin mono (AUC5, q3w) was cancelled. This led to the onset of progressive neurological symptoms with oscillopsia. Upon ruling out of preeclampsia, the fetal lung maturation was performed through administering 2x12mg of betametasone i.m. at 28 weeks of gestation. After the second administration of carboplatin mono increasing headache and vision disorders were experienced at 31 weeks of gestation, an MRI of the skull showed numerous changes interpreted

as paraneoplastic cerebral infarctions.

Against the background of effective anticoagulation, progression of neurological symptoms and manifestations of preeclampsia occurred. At 32 weeks of gestation, the patient gave birth to a girl (1460g) through caesarean section. The newborn did not have any complications except for persistent ductus arteriosus Botalli.

Postpartum staging showed complete regression of lymphadenopathy. Three weeks later, modified posterior longitudinal exenteration with hysterectomy, left adnexectomy, sigma resection, pelvis peritonectomy, diaphragm domes and paracolic, appendectomy, infragastric omentectomy, pelvic and paraaortic lymphonodectomy as well as HIPEC with 50mg/m² cisplatin was performed.

Post-operative skull MRI showed complete regression of parenchyma findings, which were retrospectively qualified as posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).

The patient subsequently received 3 more cycles of chemotherapy with carboplatin/paclitaxel and bevacizumab for 30 months as well as letrozole maintenance therapy.

Three years after the initial diagnosis, complete instrumental assessment was carried out showing unremarkable results without tumour recurrence. Tumour marker Ca 12-5 was in the normal range.

Discussion

Similarly to treatment of other malignancies in pregnancy, the therapy strategy depends on the gestational age and the degree of the pathologic process progression. Although no therapy options that would improve prognosis should be withheld from pregnant patients, it is important to include the prognosis for the fetus in the therapy concept. Generally, both surgical therapy and cytostatic chemotherapy are feasible.

In case of the diagnosis established during the first trimester, it must be discussed in consensus with the mother whether pregnancy continuation or therapeutic abortion for delivery of stage-appropriate therapy is desired. Infertility caused by the therapy must be taken into consideration.

If sufficient cytoreduction appears achievable without hysterectomy, adequate surgery is also possible with continuation of pregnancy. In the first trimester, transitory progesterone replacement is necessary before 10 weeks of gestation after adnexectomy on both sides. Starting from the second trimester, placental secretion of steroid hormones is decisive and sufficient for the maintenance of pregnancy [3].

However, the perioperative risk is to be regarded as

increased due to the known pregnancy-typical changes such as increased cardiac output, increased oxygen demand, thrombotic tendency and increased perfusion of genitals. In addition, from the second trimester onwards, the altered anatomical conditions challenge the technical feasibility of the surgery.

If sufficient cytoreduction is impossible or associated with high risk, neoadjuvant chemotherapy may be carried out until parturition, in line with the recommendations for non-pregnant patients [4].

All cytostatic agents are considered as substances of risk category D during pregnancy. There is limited clinical experience in treatment of mammary carcinomas and hematologic malignancies, where the risk of malformations and complications depends on the substance and the duration of exposure: while the risk of malformations in the first trimester with alkylating agents is approximately 16%, it decreases to around 8% in the second trimester [5]. Such substances as carboplatin and paclitaxel administered as first-line therapy against ovarian cancer become involved from the 2nd trimester and may be used with reasonable risk. The following complications are associated with the use of carboplatin: IUGR, premature birth, oligo- and polyhydramnions. To the date, these malformations have not been observed during the second and the third trimesters [6]. Experience with Taxanen is also limited in published literature, but its use also seems to be associated with a rather low risk [7]. Administration of bevacizumab, on the other hand, is completely unexplored and seems to be contraindicated based on theoretical considerations.

Regarding the timing of therapy and parturition, it should be noted that if chemotherapy is administered within 3 weeks before parturition, increased complication rates due to fetal and maternal myelosuppression are to be expected, whereas administration immediately before birth leads to increased complication rates for the newborn due to interrupted placental and severely restricted hepatic and renal elimination.

Premedication for chemotherapy should be based on long-established drugs such as MCP, dimenhydrinate or Meclozin. In contrast to NK-1 inhibitors, there is at least limited experience with the use of ondansetron during pregnancy. In the case of steroids, physiological glucocorticoids such as prednisolone are preferable, as >90% of them are inactivated by placental enzyme system, while 9- α -fluorinated glucocorticoids (dexamethasone, betamethasone) lead to significantly higher fetal plasma levels.

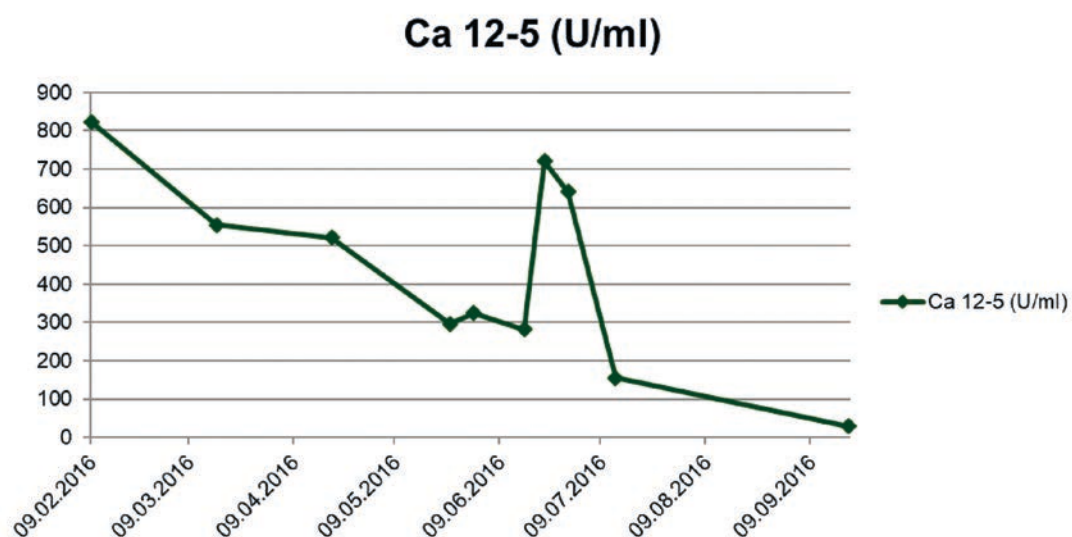


Figure 1. Change in the serum level of tumor marker Ca 12-5.

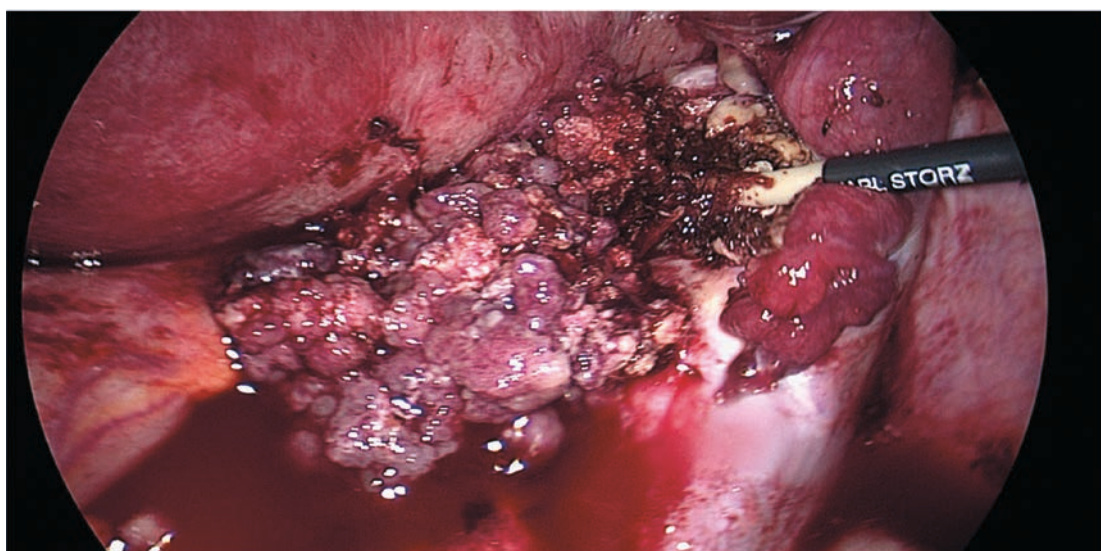


Figure 2. Laparoscopic image of the ovarian tumour on the right while establishing the diagnosis.



Figure 3. Operative material with the uterus, left adnexa, sigma and peritoneum of the lesser pelvis.

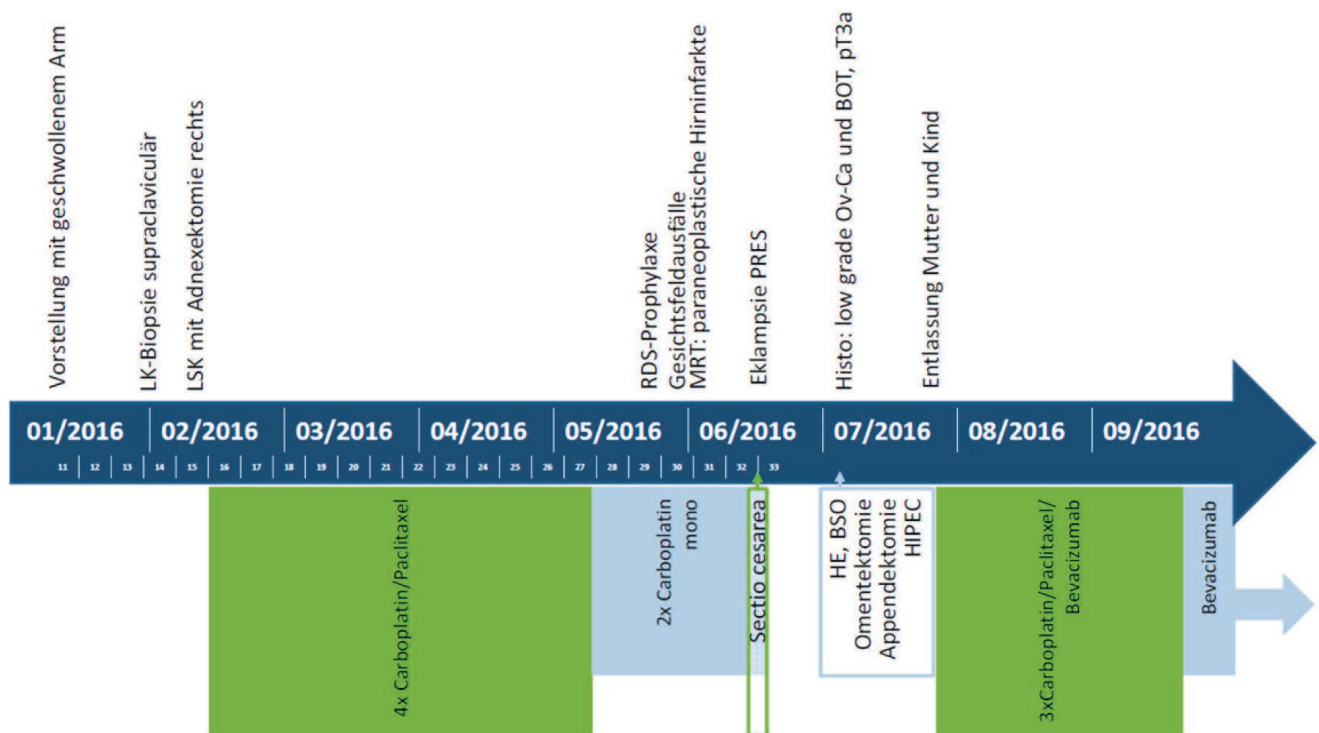


Figure 5. Timing of diagnostics and therapy.

References

1. Pavlidis NA. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *The Oncologist*. 2002; (7): 279-287.
2. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lung JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2006; 16(1): 8-15.
3. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1972; 112(8): 1061-7.
4. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Dizon DS, Kash JJ, Meyer L A, Moore KN, Olawaiye AB, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew W P, Vergote I, Edelson MI. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecologic Oncology*. 2016;143(1):3-15. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.022
5. Selig BP, Furr JR, Huey RW, Moran C, Alluri VN, Medders GR, Mumm C D, Hallford HG, Mulvihill JJ. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2012; 94(8): 626-50. DOI: 10.1002/bdra.23063. Epub 2012 Jul 31
6. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer*. 2008; 113(11): 3069.
7. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology*. 2012; 83(4): 234.
8. Runowicz CD, Brewer M. Chemotherapy of ovarian cancer in pregnancy (Review); 2019 UpToDate; www.uptodate.com ©2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved

Author information

Michael Friedrich, Prof. Dr. Med., Head Physician of the Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Hospital, (Krefeld, Germany); Phone: 0049(0)2151-322201; e-mail: michael.friedrich@helios-gesundheit.de

Dominique Friedrich, Gynecology and Obstetrics, Helios Hospital, (Krefeld, Germany); e-mail: michael.friedrich@helios-gesundheit.de

Arne Terjung, Gynecology and Obstetrics, Helios Hospital (Krefeld, Germany); Phone: 0049 (21 51) 32-22 01; e-mail: euregio-tumorboard@helios-kliniken.de

Gunther Rogmans, Gynecology and Obstetrics, Helios Hospital, (Krefeld, Germany); e-mail: gynaekologie@klinikum-lev.de.

Thomas Frieling, Clinic for Gastroenterology, Hepatology and Oncology, Helios Clinic; e-mail: thomas.frieling@helios-gesundheit.de

Clayton Kraft, Clinic for Orthopedics and Trauma Surgery, Helios Clinic; e-mail: clayton.kraft@helios-gesundheit.de

Bernhard Hemmerlein, Institute for Pathology, Helios Clinic; e-mail: bernhard.hemmerlein@helios-gesundheit.de

Alexander Khudyakov, Gynecology and Obstetrics, Helios Hospital; e-mail: info@gtk-krefeld.de

Received 21 September 2021

Revision Received 24 September 2021

Accepted 29 September 2021

© ЩЕКЛЕИНА К.В., ТЕРЕХИНА В.Ю., ЧАБАН Е.В., НИКОЛАЕВА М.Г.

УДК 618.3-06-073-08

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-71-79

Клиническая реализация различных фенотипов преэклампсии (результаты двухцентрового ретроспективного исследования)

К.В. Щеклеина^{1,2}, В.Ю. Терехина¹, Е.В. Чабан³, М.Г. Николаева^{1,4}¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация²Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул 656045, Российская Федерация³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург 191015, Российская Федерация⁴Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии, Барнаул 656024, Российская Федерация

Цель исследования. Определить специфические клинические, ультразвуковые и доплерометрические характеристики различных фенотипов преэклампсии.

Материал и методы. Проведено двухцентровое ретроспективное исследование «случай контроль», включающее анализ данных соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза и особенности течения беременности и родов 373 женщин. Контрольная группа - 200 женщин, физиологическое течение беременности которых закончилось срочными родами. Основная группа - 173 пациентки, течение беременности у которых осложнилось развитием тяжелой преэклампсии (ПЭ), в том числе плацентарной (ранней) - 44 случая (25%) и тяжелой материнской (поздней) - 129 наблюдений (75%). Проанализировано более 100 потенциальных клинико-анамнестических факторов риска реализации ПЭ, особенности течения беременности и исходы родов.

Результаты. Несмотря на схожесть клинических параметров различных фенотипов ПЭ, плацентарная ПЭ (пПЭ) характеризуется более значимой артериальной гипертензией ($p=0,0311$) и протеинурией ($p=0,0005$), нарастающих в течении суток, при этом между выраженностью диастолического давления и протеинурией определена достоверная корреляция ($r=0,87$; 95%CI:0,77 - 0,93; $p<0,0001$). В половине случаев реализации пПЭ предшествует анемия средней степени ($OR=9,1$; $p<0,0001$) и первичная цефалгия ($OR=10,4$; $p<0,0001$). Для материнской ПЭ (мПЭ) характерно нарастание симптомов на протяжении 1-3 недель. Достоверно значимо чаще материнский фенотип ПЭ реализуется на фоне патологической прибавки массы тела ($OR=4,1$; $p=0,0105$) и гестационного сахарного диабета ($OR=3,6$; $p=0,0432$). Перинатальные исходы при пПЭ характеризуются высокой мертворождаемостью (22,7%) и числом плодов с задержкой роста (82,6%).

Заключение. Плацентарная (ранняя) ПЭ характеризуется более тяжелым течением со специфическими клиническими и ультразвуковыми предвестниками, что позволяет выделить когорту женщин для более тщательного мониторинга и проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: беременность, фенотипы преэклампсии, артериальная гипертензия, протеинурия, цефалгия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования Щеклеина КВ, Терехина ВЮ, Чабан ЕВ, Николаева МГ. Клиническая реализация различных фенотипов преэклампсии (результаты двухцентрового ретроспективного исследования). *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):71-79. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-71-79

Clinical realization for different types of preeclampsia (results of a double-centre retrospective study)

K.V. Shchekleina^{1,2}, V.Yu. Terekhina¹, E.V. Chaban³, M.G. Nikolaeva^{1,4}¹Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation²Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul 656045, Russian Federation³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg 191015, Russian Federation⁴Altai Branch Office of "National Medical Research Center of Hematology", Barnaul 656038, Russian Federation

Aim of study. To determine specific clinical and diagnostic predictors and symptoms of different preeclampsia phenotypes.

Material and methods. A double-centre retrospective case-control study was performed including analysis of somatic status data, obstetric and gynaecological history and peculiarities in pregnancy progression and delivery of 373 female patients. The control group was constituted by 200 female subjects whose physiological pregnancy concluded with term delivery. The main group enrolled 173 patients, the course of pregnancy of which was complicated by development of severe preeclampsia (PE) including placental PE (early) - 44 cases (25%) and severe maternal PE (late) - 129 cases (75%). Over 100 potential clinical and anamnestic risk factors for PE, peculiarities in pregnancy progression and delivery outcomes have been analysed.

Results. Despite of the similarity between clinical parameters of different PE phenotypes, placental PE (pPE) is characterised by a more significant arterial hypertension ($p=0.0311$) and proteinuria ($p=0.0005$) growing over the course of a day. Therewith, a reliable correlation has been established between the level of diastolic blood pressure and proteinuria ($OR=0.87$; 95% CI 0.77-0.93; $p<0.0001$). Maternal PE (mPE) is characterised by growth of symptoms within the period of 1-3 weeks. Significantly more frequently, maternal PE is developed against the background of pathological BMI growth ($OR=4.1$, $p=0.105$) and gestational diabetes mellitus ($OR=3.6$; $p=0.0432$). Perinatal outcomes in pPE are characterised by high rates of stillbirth (22.7%) and fetal growth retardation (82.6%).

Conclusion. Placental (early) PE is characterised by a more severe progression with specific clinical and ultrasound predictors, which makes it possible to outline a cohort of females for closer monitoring and preventive procedures.

Key words: pregnancy, preeclampsia phenotypes, arterial hypertension, proteinuria, cephalalgia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Shchekleina KV, Terekhina VYu, Chaban EV, Nikolaeva MG. Clinical realization for different types of preeclampsia (results of a double-centre retrospective study). *Siberian Medical Review*. 2021;(5):71-79. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-71-79

Введение

Преэклампсия (ПЭ) — это специфическое гипертензивное расстройство беременности, определяющее не только показатели материнской и перинатальной заболеваемости и/или смертности, но и риск сердечно-сосудистых заболеваний, как женщины, так и новорожденного в последующем [1]. Как известно, частота встречаемости ПЭ колеблется от 2 до 8% в различных странах мира, что свидетельствует о региональных различиях в факторах риска, предикторах и клинических характеристиках патологического состояния [2]. Эволюция изучения гипертензивных расстройств во время гестации привела к появлению концепции двух клинических фенотипов преэклампсии: плацентарная (ранняя, реализующаяся до 34 недель) и материнская (поздняя, возникающая в сроке 34 и более недель) [3], изучение которых позволило сделать выводы о различном патогенезе фенотипов ПЭ и об абсолютно различных исходах по уровню неонатальной заболеваемости и смертности, а также по уровню числа случаев развития задержки роста плода (ЗРП) [4].

Возможность прогнозирования ПЭ – вопрос многочисленных исследований ученых всего мира [5]. Наиболее информативным является комбинированный тест первого триместра на ПЭ, предложенный фондом фетальной медицины, теоретическая эффективность которого достигает 90% [6]. Однако валидация метода в отдельных территориях показала лишь 30–40% эффективность прогнозирования [7,8]. Соответственно, в практической деятельности стратификация риска по-прежнему основывается на наличии или отсутствии отдельных клинических маркеров, доступных к интерпретации врачами акушерами-гинекологами [9]. Основными диагностическими критериями ПЭ является повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.; протеинурия (потеря белка $> 0,3$ г/сутки или $> 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час), регистрируемые в сроки гестации 20 и более недель [10]. При этом клинические и диагностические предвестники и симптомы различных фенотипов ПЭ являются предметом дискуссий, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: определить специфические клинические, ультразвуковые и доплерометрические характеристики различных фенотипов преэклампсии.

Материал и методы

Проведено двуцентровое ретроспективное исследование «случай контроль», включающее анализ дан-

ных соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза и особенности течения беременности и родов 373 женщин. Контрольную группу составили 200 женщин, физиологическое течение беременности которых закончилось срочными родами. В основную группу вошли 173 пациентки, течение беременности у которых осложнилось развитием тяжелой преэклампсии, в том числе плацентарной (ранней) ПЭ (пПЭ) – 44 случая (25%) и тяжелой материнской (поздней) ПЭ (мПЭ) – 129 наблюдений (75%).

Центры, принимающие участие в исследовании:

1) Клиническая база кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России - родильный дом КГБУЗ «Городская больница №11, г. Барнаул (главный врач д-р мед. наук, профессор Коломиец А.А.). Принято в исследование пациенток: 100 - контрольной группы и 90 - основной группы.

2) Клиническая база кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России - Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева» (главный врач д-р мед. наук., профессор М.С. Зайнуллина). Принято в исследование пациенток: 100 - контрольной группы и 83 - основной группы.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, возраст пациентки от 18 до 45 лет, принадлежность к кавказской расе.

Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность, беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий, аномалии развития матки.

Проанализировано более 100 потенциальных клинико-анамнестических факторов риска реализации ПЭ, особенности течения беременности и исходы родов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерометрия (ДМ) [11] проводились на сканере экспертного класса GE Voluson E10 трансабдоминально с использованием конвексного объемного датчика RAB6-D с частотой 2-8 МГц, двумя специалистами, проводящими не менее 1000 исследований в год в учреждении 3 уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, имеющими сертификаты фонда медицины плода (FMF), позволяющие проводить расчеты риска акушерских осложнений в программе Astraia.

Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ АГМУ МЗ РФ, протокол № 8 от 25.10.2019г.

Статистические методы. Нормальность распределения вариационных рядов проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$. Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-анамнестических материнских факторов в группах сравнения выявил традиционно рассматриваемые факторы риска, как при развитии плацентарной, так и при материнском фенотипе ПЭ (табл. 1).

При этом частота встречаемости отдельных состояний была идентична для обоих фенотипов, за исключения параметра «семейный отягощенный тромботический анамнез» у лиц первой линии родства в возрасте до 45 лет, который значимо чаще определялся у пациенток с плацентарным фенотипом. При детальном рассмотрении данных семейного тромботического анамнеза установлено, что тромботические события у родственников определены только в артериальном русле. Из 9 эпизодов тромботических событий в 3 случаях диагностирован острый инфаркт миокарда у отца пациентки (38, 40 и 42 года соответственно) и в 6 наблюдениях острое нарушение мозгового кровообращения, 3 из которых с летальным исходом.

При анализе течения беременности можно отметить, что в первом триместре группы были сопоставимы по числу случаев угрозы прерывания беременности, требующих медикаментозной коррекции: $n=5$ (11,4%) и $n=21$ (16,3%) соответственно в группе плацентарной и материнской ПЭ ($p=0,4955$). При проведении УЗИ в сроки гестации 11,0–13,6 недель сопоставимо часто определялась патологическая плацентация в виде предлежания хориона или низкого его расположения: $n=15$ (34%) и $n=38$ (29,5%) в группе плацентарной и материнской ПЭ ($p=0,8246$).

Интересные данные получены при анализе течения второго триместра в группах сравнения. Количество пациенток с патологической прибавкой массы тела (более 15 кг) в группах было различным. В группе мПЭ каждая третья пациентка (29,5%) к 28 неделям набирала 15–20 кг, что было статистически значимо больше, чем у пациенток с реализовавшейся пПЭ ($p=0,0105$) (рис.1).

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – являлся характерным предвестником мПЭ в каждом пятом случае, что значимо больше, чем в группе контроля ($p=0,0019$). Особый интерес представляет диагностирование железодефицитной анемии у 45,5% ($n=20$) женщин с реализованной плацентарной ПЭ. При этом медиана показателя гемоглобина в сроки гестации 22–24 недели определена как $Me=97$ [95%CI 94–102] г/литр, при физиологических показателях гемоглобина в первом триместре. Необходимо отметить, что из 20 пациенток с анемией, 14 (70%) были экстренно родоразрешены в сроках гестации 26–30 недель по тяжести преэклампсии.

В таблице 2 представлены патологические ультразвуковые и доплерометрические характеристики

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-анамнестических материнских факторов риска развития различных фенотипов преэклампсии

Table 1

Comparative analysis of clinical anamnestic maternal risk factors in development of different preeclampsia phenotypes

ФАКТОР РИСКА	пПЭ (OR)	мПЭ (OR)	p
Возраст 35–45 лет	3,39	2,89	0,6815
Тяжелая преэклампсия в личном анамнезе	4,3	2,8	0,3465
Два и более аборта в личном анамнезе	2,7	2,8	0,9664
Индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м ²	2,3	3,1	0,4882
Гипертоническая болезнь	2,4	2,1	0,6324
Сахарный диабет	2,1	1,5	0,5481
Семейный отягощенный тромботический анамнез	2,4	1,1	0,0044

Примечание: здесь и далее.

пПЭ – плацентарная преэклампсия; мПЭ – материнская преэклампсия

Note: henceforward, pPE – placental preeclampsia; mPE – maternal preeclampsia.

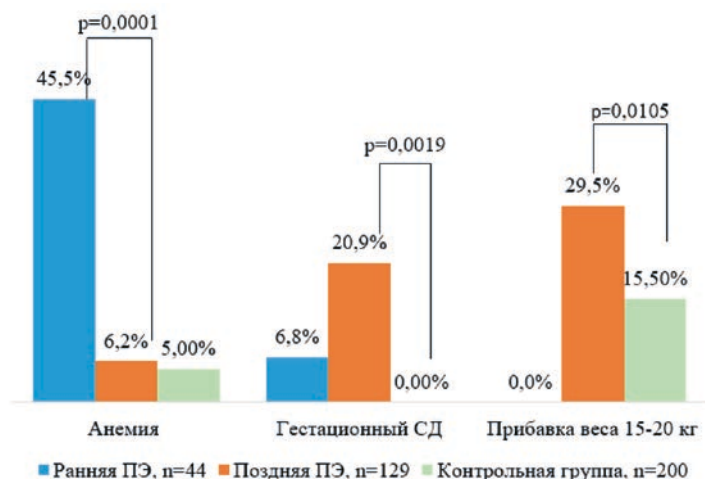


Рисунок 1. Осложнения течения второго триместра беременности в группе контроля и в случае реализации различных фенотипов преэклампсии.

Figure 1. Complications during the second trimester in the control group and in cases of development of different preeclampsia phenotypes.

скрининга второго и третьего триместров, при реализации различных фенотипов ПЭ. В связи с тем, что в группе плацентарной ПЭ 21 (47,7%) беременная родоразрешена по тяжести состояния в сроке до 32 недель, расчеты третьего УЗИ произведены у 23 пациенток.

При проведении УЗИ в сроки гестации 18–21 недели, только в группе плацентарной ПЭ регистрировалось нарушение кровотока (Нко) в артериях пуповины, при этом Нко в маточных артериях за-

фиксировано у половины пациенток с плацентарным фенотипом ПЭ, у каждой третьей с реализованной материнской ПЭ (p=0,0147). В случае реализации плацентарной ПЭ в сроке 32–33 недели, по данным фетометрии у 19 пациенток, регистрировалась задержка роста плода, которая в половине случаев сопровождалась маловодием и Нко 2/3 степени, что значительно отличается от аналогичных параметров в группе пациенток с реализованной материнской ПЭ.

Таблица 2

Ультразвуковые и доплерометрические параметры в первом и втором триместре беременности в группах при реализации различных фенотипов преэклампсии

Table 2

Ultrasound and dopplerometric characteristics in the first and the second trimester of pregnancy in groups against the background of different preeclampsia phenotypes

Ультразвуковой параметр	Плацентарная ПЭ		Материнская ПЭ		Статистические показатели		
	абс. число	уд. вес (%)	абс. число	уд. вес (%)	OR	p	95%CI
Второй УЗ-скрининг (18–21 неделя)	n=44		n=129		-		
Нко 1А степени	22	50,0	38	29,5	2,4	0,0147	1,18 - 4,83
Нко 2 степени	5	11,4	-	-	36,1	0,0160	1,9 - 666,6
Третий УЗ-скрининг (32–34 недели)	n=23		n=129		-		
Нко 1А степени	11	47,8	36	27,9	0,86	0,7083	0,39 - 1,88
Нко 1Б степени	-	-	7	5,4	0,18	0,2491	0,01 - 3,28
Нко 2 степени	4	17,4	6	4,7	2,05	0,2845	0,55 - 7,63
Нко 3 степени	4	17,4	2	1,6	6,35	0,0367	1,12 - 35,9
Маловодие (ИАЖ <5% для срока гестации)	8	34,8	19	14,7	1,28	0,5864	0,52 - 3,19
Многоводие (ИАЖ >95% для срока гестации)	-	-	23	17,8	19,6	0,0387	1,17 - 330,4
Задержка роста плода	19	82,6	33	25,6	2,21	0,0298	1,1 - 4,52

Примечание: ¹ Нко – нарушение кровотока [12]; ² ИАЖ – индекс амниотической жидкости [13].

Note: ¹ DBF – disturbed blood flow [12]; ² AFI – Amniotic Fluid Index [13].

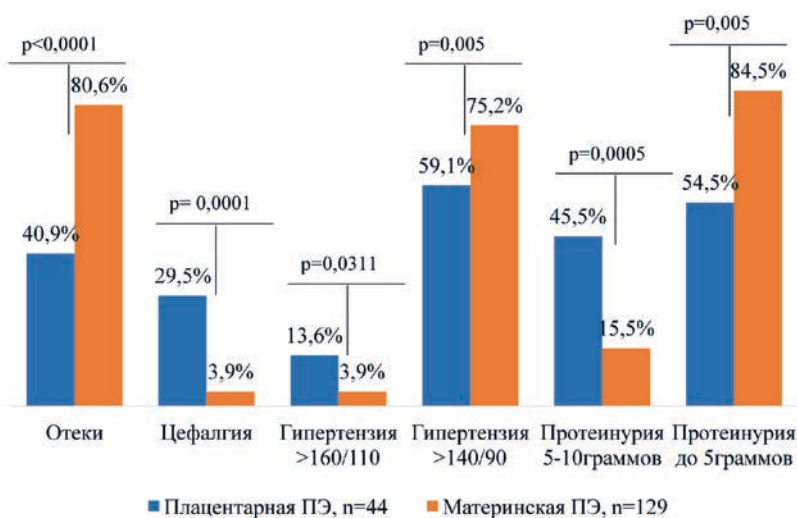


Рисунок 2. Клинические симптомы, предшествующие верификации диагноза различных фенотипов преэклампсии.

Figure 2. Clinical symptoms preceding verification of different preeclampsia phenotypes.

Одним из важных моментов нашей работы является анализ клинических состояний, определяющих начало заболевания (рис.2). При рассмотрении специфических диагностических критериев, таких как артериальная гипертензия и протеинурия, определены следующие закономерности. У 13,6% (n=6) пациенток с плацентарной ПЭ манифестация заболевания характеризовалась внезапным повышением АД выше 160/110, при этом у 4 пациенток систолическое давление определено выше 200 мм рт. ст. (максимум 230 мм рт. ст.). Ранее пациентки не имели эпизодов повышения артериального давления как до беременности, так и во время гестации. В то же время, только у 5 (3,9%) пациенток с реализованной материнской ПЭ отмечено повышение систолического давления выше 160 мм рт. ст., при этом все пациентки страдали хронической артериальной гипертензией и получали гипотензивную терапию.

Протеинурия определялась во всех случаях развития ПЭ, но при плацентарном фенотипе суточная потеря белка в диапазоне 5–10 граммов диагностировалась в 45,5% (n=20), что значимо больше, чем при реализации материнской ПЭ, для которой характерно постепенное нарастание протеинурии. Так же нами рассчитан коэффициент корреляции между показателями диастолического артериального давления (ДАД) и уровнем протеинурии. Определено, что для плацентарной ПЭ между показателями имеется прямая высокая корреляционная связь - Correlation coefficient (r)=0,87; 95%CI:0,77 - 0,93; p<0,0001. Для материнского фенотипа подобной корреляции не определено - (r)=0,23; 95%CI:0,06-0,39; p<0,0077.

У каждой третьей пациентки с плацентарной ПЭ манифестации заболевания предшествовала це-

фалгия, которая появлялась за 24–36 часов. Все пациентки отмечали идентичный характер головной боли: острая, быстро нарастающая, двусторонняя (височная, лобная, затылочная или диффузная) пульсирующего характера, без эффекта улучшения при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. В группе пациенток с материнским фенотипом ПЭ, жалобы на головную боль предъявляли только 5 (3,9%) женщин, при этом 4 пациентки до беременности страдали мигренью, то есть цефалгия беременной была вторичной.

Генерализованные отеки встречались у 40,9% пациенток с плацентарным фенотипом, что достоверно реже, чем в группе материнской ПЭ – 80,6% (p<0,0001). При этом, отмечается различный характер появления отеков.

При плацентарной ПЭ отеки нарастали внезапно, в течение суток, с локализацией в верхней половине туловища, в то время как при материнском фенотипе, отеки нарастали от 1 до 3 недель с локализацией в области нижних конечностей.

В таблице 3 представлены основные анамнестические, ультразвуковые и клинические параметры наиболее характерные для различных фенотипов преэклампсии. Несмотря на схожесть диагностических параметров различных фенотипов ПЭ, плацентарную ПЭ можно рассматривать как острое состояние, требующее оказания экстренной неотложной помощи как матери, так и новорожденному. При этом каждый из клинических параметров характеризует состояние женщины как тяжелое; в то время, как тяжесть состояния при материнском фенотипе обусловлена сочетанием клинических симптомов, нарастающих во времени.

У всех пациенток основной группы беременность закончилась индуцированными родами, в сроках 22–

Таблица 3

Анамнестические, ультразвуковые и клинические параметры специфичные для пациенток с реализованной плацентарной и материнской преэклампсией

Table 3

Anamnestic, ultrasound and clinical characteristics specific to patients with developed placental and maternal preeclampsia

Диагностический параметр	Плацентарная ПЭ, n=44	Материнская ПЭ, n=129
Отягощенный семейный тромбофитический анамнез у родственников первой линии родства до 45 лет	+	-
Анемия беременной средней степени тяжести (гемоглобин <100г/л) с дебютом во 2 триместре	+	-
Патологическая прибавка массы тела (<15 кг)	-	+
Гестационный сахарный диабет	-	+
Патологические результаты УЗИ, в том числе: Нко 1А или 1Б степени в сроки гестации 18–21 неделя	+	-
многоводие	-	+
задержка роста плода <3%	+	-
Цефалгия, как первичная головная боль	+	-
Артериальная гипертензия: САД=140-160 мм рт. ст.	-	+
Артериальная гипертензия: САД>160 мм рт. ст.	+	-
Протеинурия до 5 г/литр в разовой порции мочи	-	+
Протеинурия более 5г/литр в разовой порции мочи	+	-
Быстро нарастающие отеки лица и верхней половины туловища	+	-
Нарастающие во времени отеки нижних конечностей	-	+

24 недели – 1,7% (n=3); 25-28 недель -5,2% (n=9); 29-33 недели – 18,5% (n=32); 34-36 недель – 23,1 (n=40) и в сроке гестации 37 и более недель - 51,4% (n=89).

Сроки родоразрешения и тяжесть течения ПЭ определили перинатальные исходы. В группе плацентарной ПЭ ante- или интранатальная гибель плода зафиксирована у 10 (22,7%) пациенток, что статистически значимо больше, чем при материнском фенотипе – 7 (5,4%) (p=0,0062). Число новорожденных, погибших в течение первых 7 суток, было сопоставимо: пПЭ – 2 (4,5%) против мПЭ – 3 (2,3%), p=0,4907.

По числу и характеру послеродовых осложнений (субинволюция матки, лохиометра) пациентки группы контроля и основной были сопоставимы. Клинический фенотип ПЭ не влиял на течение послеродового периода.

В рамках проведенного анализа анамнестических факторов риска нами не определено специфических предикторов, позволяющих прогнозировать фенотип преэклампсии. Однако значимо чаще в группе пациенток с плацентарной ПЭ определен параметр «семейный отягощенный тромбофитический анамнез» у лиц первой линии родства в возрасте до 45 лет, что является показанием для обследования пациенток на генетические тромбофилии [14], но в анализируемой выборке тестирование выполнено не было. Носительство ряда генетических тромбофилий требует применение низкомолекулярного гепарина (НМГ), с целью тромбопрофилактики

и, возможно, профилактики преэклампсии посредством антикоагулянтно-независимых механизмов НМГ [15].

В представленном исследовании суммарный риск развития ПЭ при наличии анемии во время беременности определен в целом как OR=3,61 (95%CI: 1,70–7,69; p=0,0008). При более детальном рассмотрении ассоциации материнского фенотипа ПЭ с анемией беременной не обнаружено (OR=1,2; 95%CI:0,18–114,89; p=0,3480), против значимого риска реализации плацентарной ПЭ (OR=9,1; 95%CI:3,98–20,77; p <0,0001). Возможно рассмотрение сопряженности анемии беременной с риском развития ПЭ без учета фенотипического варианта течения и определяет неоднозначный взгляд ученых по данному вопросу. Так, в своем ретроспективном исследовании, включающем 421 пациентку с анемией легкой степени, Л.О. Бузян (2015) отметила протективное действие анемии на развитие ПЭ, задержку роста плода и преждевременных родов, объясняя это защитным действием физиологической гемоделиции [16]. На отсутствие связи гестационных осложнений с анемией беременных указывают ранние и небольшие исследования [17]. Однако более масштабные и современные работы отмечают прямую достоверную корреляцию между уровнем гемоглобина и риском развития тяжелых акушерских осложнений. Так, ученые из Седана показали, что скорректированный риск ПЭ увеличивался только при тяжелой анемии (OR = 3,6, 95%CI: 1,4–9,1; p= 0,007) [18]. По данным

мета-анализа исследователей из Австралии (2019), анемия во время беременности увеличивает риск развития ПЭ в 3 раза (OR: 3,22; 95% CI: 2,70–3,75) [19], что согласуется с полученными результатами нашей работы.

На наш взгляд, у пациенток с плацентарным фенотипом ПЭ, такой клинический симптом как цефалгия, является недооцененным, так как согласно записям в историях родов, головная боль не послужила поводом для стационарного лечения ни в одном из наблюдений. Только присоединение артериальной гипертензии явилось показанием для госпитализации. При этом ряд работ свидетельствуют о том, что цефалгия во время беременности является «красным флажком» относительно риска развития ПЭ. Наиболее подробно патогенез и дифференциальную диагностику цефалгии изложили в своем систематическом обзоре (2017) интернациональная команда исследователей. По их заключению первичная головная боль, которая появляется во втором триместре беременности, является опасным симптомом – предиктором ПЭ, развитие которой отмечается в 51–54% случаев [20].

Влияние протеинурии на тяжесть течения ПЭ и характер перинатальных осложнений является предметом научных дискуссий. Так, например, отдельные профессиональные сообщества предлагают исключить протеинурию из диагностических параметров тяжелой ПЭ, а в качестве критерия рассматривать концентрацию креатинина в сыворотке крови [21]. Напротив, в работе японских ученых выраженность гестационной протеинурии коррелировала с тяжестью ПЭ вследствие развития гиперкоагуляции, за счет снижения активности антитромбина и повышение уровня Д-димера [22]. Ряд исследователей именно со степенью протеинурии связывают неблагоприятные перинатальные исходы - число случаев ЗРП и мертворождений [23]. В представленной нами работе характерным признаком плацентарной ПЭ явилась выраженная протеинурия (45,5% пациенток с показателем 5–10 г/белка в разовой порции мочи), коррелирующая с мертворождаемостью, что согласуется с работами отечественных ученых [24].

Как известно, артериальная гипертензия и протеинурия являются клиническими симптомами многих патологических процессов. Определенная в работе достоверная корреляционная связь ($r=0,87$) между степенью артериальной гипертензии и выраженностью протеинурии позволяет обратиться еще к одной теории патогенеза и рассмотреть ПЭ как гестационный кардиоренальный синдром [25].

Согласно данному направлению, каждому фенотипу ПЭ соответствует свой тип кардиоренального синдрома, со специфическими различиями в гемодинамических дисфункциях и межорганных взаимодействиях между сердцем и почками [26,27].

Углубленное понимание представленных патофизиологических процессов позволит проводить не только прегравидарную профилактику, но и внести коррективы в лечение клинических проявлений и осуществлять послеродовую диспансеризацию пациенток с реализованной ПЭ.

Таким образом, рассмотрение клинических фенотипов преэклампсии определяет не только их неравнозначный вклад в тяжесть заболевания и перинатальные исходы, но и предполагает дальнейший поиск патогенетических механизмов и диагностических критериев заболевания.

Заключение

Представленные данные продемонстрировали, что несмотря на схожесть анамнестических факторов риска, диагностических критериев и симптомов заболевания, плацентарная (ранняя) ПЭ характеризуется более тяжелым течением со специфическими клиническими и ультразвуковыми предвестниками, что позволяет выделить когорту женщин для более тщательного мониторинга и проведения профилактических мероприятий.

Литература/References

1. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound In Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(1):110-5. DOI: 10.1002/uog.17367
2. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western, and developing world. *Biochemical Pharmacology*. 2020; (182):114247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114247
3. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *Journal Of Reproductive Immunology*. 2013; (99):1-99. DOI: 10.1016/j.jri.2013.05.003
4. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, Juhasz K, Bhatti G, Leavitt RJ, Gelencser Z, Palhalmi J, Chung TH, Gyorffy BA, Orosz L, Demeter A, Szecsi A, Hunyadi-Gulyas E, Darula Z, Simor A, Eder K, Szabo S, Topping V, El-Azzamy H, LaJeunesse C, Balogh A, Szalai G, Land S, Torok O, Dong Z, Kovalszky I, Falus A, Meiri H, Draghici S, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Krispin M, Knöfler M, Erez O, Burton GJ, Kim CJ, Juhasz G, Papp Z. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers In Immunology*. 2018; (9):1661. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01661
5. Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, Chappell LC, Von Dadelszen P, Green M, Kenny L, Khalil A, Khan KS, Mol BW, Myers J, Poston L,

Thilaganathan B, Staff AC, Smith GCS, Ganzevoort W, Laivuori H, Odibo AO, Arenas Ramírez J, Kingdom J, Daskalakis G, Farrar D, Baschat AA, Seed PT, Prefumo F, da Silva Costa F, Groen H, Audibert F, Masse J, Skrastad RB, Salvesen KÅ, Haavaldsen C, Nagata C, Rumbold AR, Heinonen S, Askie LM, Smits LJM, Vinter CA, Magnus P, Eero K, Villa PM, Jenum AK, Andersen LB, Norman JE, Ohkuchi A, Eskild A, Bhattacharya S, McAuliffe FM, Galindo A, Herraiz I, Carbillon L, Klipstein-Grobusch K, Yeo SA, Browne JL, Moons KGM, Riley RD, Thangaratinam S; IPPIC Collaborative Network. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis. *BMC Medicine*. 2020;18(1):302. DOI: 10.1186/s12916-020-01766-9

6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2019;145 (1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802

7. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaayasit N, Tokunaka M, Shaw SW, Seshadri S, Choolani M, Wataganara T, Yeo GSH, Wright A, Leung WC, Sekizawa A, Hu Y, Naruse K, Saito S, Sahota D, Leung TY, Poon LC. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2019;221(6):650.e1-650.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.041

8. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, Álvarez S, Toro V, Calvo A, Kusanovic JP, Monteiro LJ, Schepeler M, Nien JK, Martinez J, Illanes SE. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(4):182. DOI: 10.3390/diagnostics10040182

9. Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, Chappell LC, Von Dadelszen P, Green M, Kenny L, Khalil A, Khan KS, Mol BW, Myers J, Poston L, Thilaganathan B, Staff AC, Smith GCS, Ganzevoort W, Laivuori H, Odibo AO, Arenas Ramírez J, Kingdom J, Daskalakis G, Farrar D, Baschat AA, Seed PT, Prefumo F, da Silva Costa F, Groen H, Audibert F, Masse J, Skrastad RB, Salvesen KÅ, Haavaldsen C, Nagata C, Rumbold AR, Heinonen S, Askie LM, Smits LJM, Vinter CA, Magnus P, Eero K, Villa PM, Jenum AK, Andersen LB, Norman JE, Ohkuchi A, Eskild A, Bhattacharya S, McAuliffe FM, Galindo A, Herraiz I, Carbillon L, Klipstein-Grobusch K, Yeo SA, Browne JL, Moons KGM, Riley RD, Thangaratinam S; IPPIC Collaborative Network. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia:

individual participant data meta-analysis. *BMC Medicine*. 2020;18(1):302. DOI: 10.1186/s12916-020-01766-9

10. Ходжаева ЗС, Шмаков РГ, Савельева ГМ, Пырегов АВ, Шифман ЕМ, Долгушина НВ, Адамян ЛВ, Артымук НВ, Башмакова НВ, Беженарь ВФ, Белокрыницкая ТЕ, Горина КА, Калачин КА, Каткова НЮ, Кинжалова СВ, Кирсанова ТВ, Клименченко НИ, Климов ВА, Крутова ВА, Куликов АВ, Малышкина АИ, Муминова КТ, Николаева АВ, Овезов АМ, Петрухин ВА, Проценко ДН, Пылаева НЮ, Радзинский ВЕ, Рогачевский ОВ, Серов ВН, Сидорова ИС, Фаткуллин ИФ, Федорова ТА, Филиппов ОС, Холин АМ, Шалина РИ. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде; 2021: 79с. [Hodzhaeva ZS, SHmakov RG, Savel'eva GM, Pyregov AV, SHifman EM, Dolgushina NV, Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, Bezhenar' VF, Belokrinickaya TE, Gorina KA, Kalachin KA, Katkova NYU, Kinzhalova SV, Kirsanova TV, Klimenchenko NI, Klimov VA, Krutova VA, Kulikov AV, Malysheva AI, Muminova KT, Nikolaeva AV, Ovezov AM, Petruhin VA, Procenko DN, Pylaeva NYU, Radzinskij VE, Rogachevskij OV, Serov VN, Sidorova IS, Fatkullin IF, Fedorova TA, Filippov OS, Holin AM, SHalina RI. Clinical recommendations. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period; 2021: 79p. (In Russian)]

11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 ноября 2012г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)». Ссылка активна на 15.08.2021. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dd. 01 November 2012. № 572n «On approval of the procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (except for assisted reproductive technologies)». Accessed September 15, 2021. (In Russian)] <https://base.garant.ru/70352632/>

12. Медведев МВ, Алтынник НА. «Сверим наши часы» III. Допплерография во второй половине беременности. *Пrenatalная диагностика*. 2018;17(2):179-189. [Medvedev MV, Altyinnik NA. «Check our watches». III. Doppler ultrasonography in the second part of gestation. *Prenatal Diagnosis*. 2018;17(2):179-189. (in Russian)]

13. Alley MH, Hadjiev A, Mazneikova V, Dimitrov A. Four-quadrant assessment of gestational age-specific values of amniotic fluid volume in uncomplicated pregnancies. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*. 1998;77(3):290-4.

14. Tsikouras P, von Tempelhoff GF, Rath W. Epidemiologie, Risikofaktoren und Risikostratifizierung

venöser Thromboembolien (VTE) in Schwangerschaft und Wochenbett [Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium]. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie*. 2017;221(4):161-174. (In German). DOI: 10.1055/s-0043-107618

15. Wat JM, Baczyk D, Kingdom JC. The antithrombin binding regions of heparin mediate fetal growth and reduced placental damage in the RUPP model of preeclampsia. *Biology Of Reproduction*. 2020;102(5):1102-1110. DOI: 10.1093/biolre/iaaa006

16. Buzyan LO. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *The International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2015;27 (1):7-8. DOI: 10.3233/JRS-150668

17. Kashanian M, Baradaran HR, Bahasadri S, Alimohammadi R. Risk factors for pre-eclampsia: A study in Tehran, Iran. *Archives Of Iranian Medicine*. 2011;14(6): 412-5.

18. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan. *BMC Research Notes*. 2011; (4):311. DOI: 10.1186/1756-0500-4-311

19. Meazaw MW, Chojenta C, Muluneh MD, Loxton D. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2020;15(8): e0237600. DOI: 10.1371/journal.pone.0237600

20. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, Terrin A, Reuter U, Mitsikostas DD; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1):106. DOI: 10.1186/s10194-017-0816-0

21. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics And Gynecology*. 2013;122(5):1122-1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

22. Morikawa M, Mayama M, Noshiro K, Saito Y, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, Kawaguchi S, Watari H. Earlier onset of proteinuria or hypertension is a predictor of progression from gestational hypertension or gestational proteinuria to preeclampsia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12708. DOI: 10.1038/s41598-021-92189-w

23. Morikawa M, Mayama M, Saito Y, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, Kawaguchi S, Cho K, Watari H. Severe proteinuria as a parameter of worse perinatal/neonatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2020; (19):119-126. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.12.013

24. Муминова КТ, Ходжаева ЗС, Шмаков РГ. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):14-21. [Muminova KT, Khodzhaeva ZS, Shmakov RG. Specifics of pregnancy in patients with hypertensive disorders. *Doctor.Ru*. 2019;11(166):14-21. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21

25. Rangaswami J, Naranjo M, McCullough PA. Preeclampsia as a Form of Type 5 Cardiorenal Syndrome: An Underrecognized Entity in Women's Cardiovascular Health. *Cardiorenal Medicine*. 2018;8(2):160-172. DOI: 10.1159/000487646

26. Gyselaers W, Thilaganathan B. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome. *The Journal of Physiology*. 2019;597(18):4695-4714. DOI: 10.1113/JP274893

27. Di Pasquo E, Ghi T, Dall'Asta A, Angeli L, Fieni S, Pedrazzi G, Frusca T. Maternal cardiac parameters can help in differentiating the clinical profile of preeclampsia and in predicting progression from mild to severe forms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(6):633.e1-633.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.029

Сведения об авторах

Щеклеина Ксения Владимировна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики центра антенатальной охраны плода, Алтайский краевой клинический перинатальный центр, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656045, ул. Фомина 154; м.н.с. лаборатории гемостаза, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656038, проспект Ленина 40; тел.: +7(913)-213-1643, e-mail: schekleinakv@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9968-0744>

Терехина Василиса Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656038, проспект Ленина 40; тел.: +7(913)-247-00-08, e-mail: vasutka_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>

Чабан Екатерина Владимировна, студент 5 курса лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, адрес: Российская Федерация, Санкт-Петербург 191015, ул. Кирочная, 41, тел.: +7(921)-898-07-36, e-mail: hana-nana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4830-3460>

Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656038, проспект Ленина 40; с.н.с. Алтайского филиала "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии"; адрес: Российская Федерация, Барнаул 656024, ул. Ляпидевского, 1; , тел.: +7(903)-996-29-00, e-mail: nikolmg@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Author information

Kseniya V. Shchekleina, obstetrician-gynecologist, ultrasonographer at the fetal antenatal protection center, Altai Regional Clinical Perinatal Center; Address: 154, Fomina Str, Barnaul, Russian Federation 656045; junior researcher of the Hemostatic laboratory, Altai State Medical University; Address: 40, Lenina Str, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(913)-213-16-43, e-mail: schekleinakv@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9968-0744>

Vasilisa Yu. Terekhina, assistant of The Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University; Address: 40, Lenina Str, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(913)-247-00-08, e-mail: vasutka_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>

Ekaterina V. Chaban, 5 year student of General Medicine Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str, St. Petersburg, Russian Federation 191015, Phone: +7(921)-898-07-36, e-mail: hana-nana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4830-3460>

Mariya G. Nikolaeva, Dr.Med.Sci., Professor, The Department of Obstetrics and Gynecology Altai State Medical University; Address: 40, Lenina Str, Barnaul, Russian Federation 656038; senior researcher of "National Medical Research Center of Hematology" Altai Branch Office, Address: 1, Lyapidevskiy Str, Barnaul, Russian Federation 656024, Phone: +7(903)-996-29-00, e-mail: nikolmg@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Дата поступления 17.08.2021

Дата рецензирования 16.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 17 August 2021

Revision Received 16 September 2021

Accepted 29 September 2021

© ДЕРЕВЦОВА С. Н., МЕДВЕДЕВА Н. Н.

УДК 611.018.26-073.43:572.5-055.1

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-80-87

Половой диморфизм подкожной основы у представителей юношеского возраста

С. Н. Деревцова, Н. Н. Медведева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Выявление особенностей топографии и количественного содержания подкожной основы у представителей юношеского возраста с различными значениями ИМТ и индекса полового диморфизма.

Материал и методы. Объект исследования – представители юношеского возраста мужского и женского пола, европеоиды – 498 человек. Используются методы – антропометрия, калиперометрия, ультразвуковое исследование подкожной основы, метод расчёта индексов массы тела и полового диморфизма по J.M. Tanner (1951), статистический анализ.

Результаты. Инверсии пола в виде гинекоморфии обнаружена у 11,0% мужчин и андроморфия – у 22,5% женщин. При калиперометрии получены следующие результаты: при ожирении у юношей в сравнении с представителями, имеющими нормальную массу тела, выявлено статистически значимое увеличение толщины кожно-жировых складок (КЖС) в следующих областях – на животе 39 [38,6; 41,17] мм против 13,15 [12,57; 16,8] мм (в 2,97 раз), на плече сзади 18,25 [16,94; 20,13] мм и 6,25 [5,47; 8,58] мм соответственно (в 2,90 раза), голени 27,7 [25,12; 29,16] мм против 10 [9,62; 12,0] мм (в 2,77 раза) и на спине 28 [26,13; 29,98] мм и 10,5 [9,93; 12,67] мм соответственно (в 2,67 раза). При ожирении у девушек отмечается статистически значимое увеличение толщины КЖС в следующих областях – на плече спереди 21,3 [20,73; 23,46] мм против 5,7 [4,61; 7,39] мм (в 3,73 раза), над грудными мышцами 15,0 [13,25; 20,12] мм и 5,7 [4,13; 7,0] мм соответственно (в 2,63 раза), на животе 37,0 [31,18; 39,42] мм против 16,0 [11,10; 18,54] мм и бедре 42,3 [40,13; 45,64] мм и 18,3 [17,92; 20,72] мм соответственно (в 2,31 раза). Показано, что определение топографии и толщины кожно-жировых складок на определенных областях тела в зависимости от градации индекса массы тела и морфотипа обследуемых, позволит выявить их предрасположенность к инверсии пола и включить в группу риска.

Заключение. При помощи метода калиперометрии (данные УЗИ идентичны) и антропометрического метода обнаружена закономерность распределения КЖС в зависимости от морфотипа. Изучены биомаркеры-мишени топографии и толщины КЖС, характерные для обследуемых с инверсией пола.

Ключевые слова: половой диморфизм, инверсия пола, антропометрия, морфотип, калиперометрия, кожно-жировая складка, подкожная основа, биомаркеры.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Деревцова СН, Медведева НН. Половой диморфизм подкожной основы у представителей юношеского возраста. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5)80-87. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-80-87

Sexual dimorphism of subcutaneous tissue in adolescents

S. N. Derevtsova, N. N. Medvedeva

Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Aim of study. To reveal peculiarities in topography and quantitative content of subcutaneous tissue in adolescents with different values of BMI and sexual dimorphism index.

Material and methods. A total of 498 male and female adolescents of European ethnicity were studied. The methods applied were anthropometry, caliperometry, ultrasound scanning of subcutaneous tissue, the method for BMI and sexual dimorphism calculation by J.M. Tanner (1951) and statistical analysis.

Results. Sexual inversion manifested by gynecomorphy was revealed in 11.0% male patients and andromorphy was observed in 22.5% female patients. Caliperometry provided the following results: obesity in male adolescents lead to a statistically significant increase in the skinfold thickness as compared to subjects with normal BMI in the following areas: abdomen – 39mm [38.6; 41.17] against 13.15mm [12.57; 16.8] (2.97-fold); rear shoulder – 18.25mm [16.94; 20.13] against 6.25mm [5.47; 8.58] (2.90-fold); back – 28mm [26.13; 29.98] against 10.5 [9.93; 12.67] (2.67-fold). Female adolescents with obesity were noted to have statistically significant increase in skinfold thickness in the following areas: front shoulder – 21.3mm [20.73; 23.46] against 5.7mm [4.61; 7.39] (3.73-fold); above pectoral muscles – 15.0mm [13.25; 20.12] against 5.7mm [4.13; 7.0] (2.63-fold); abdomen: 37.0mm [31.18; 39.42] against 16.0mm [11.10; 18.54] and thigh: 42.3mm [40.13; 45.64] against 18.3mm [17.92; 20.72] (2.31-fold). It has been shown that assessment of topology and thickness of skinfolds on certain body parts depending on the BMI and morphotype of subjects will make it possible to reveal their predisposition to sexual inversion and include them into the risk group.

Conclusion. Through the method of caliperometry (identical sonography data) and anthropometry, a pattern in skinfold distribution depending on the morphotype has been determined. Target biomarkers for topography and thickness of skinfolds characteristic to subjects with sexual inversion have been studied.

Key words: sexual dimorphism, sexual inversion, anthropometry, morphotype, caliperometry, skinfold, subcutaneous tissue, biomarkers.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Derevtsova SN, Medvedeva NN. Sexual dimorphism of subcutaneous tissue in adolescents. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):80-87. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-80-87

Введение

Проведенное исследование актуально в свете документов, принятых Правительством РФ: «Государственная программа развития здравоохранения РФ до 2025 года» и «Стратегия развития медицинской науки до 2025 года», в которых озвучена Подпрограмма 1 «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи», которые в первую очередь направлены на сохранение здоровья населения, на разработку мер по профилактике хронических неинфекционных и социально значимых заболеваний, на сохранение человеческого капитала.

В последние десятилетия появились исследования [1, 2, 3, 4], показывающие, что при оценке физического развития мужчин и женщин разных возрастных групп и этносов, выявляются отклонения по различным показателям физического развития, сближающие их с противоположным полом, что трактуется как «обратный половой диморфизм» или «инверсия пола».

Как известно, половой диморфизм (от греч. *di* — дважды, *morphe* — форма) — различия признаков мужских и женских особей раздельнополых видов, возникающие в результате полового отбора. Половой диморфизм человека проявляется в его анатомофизиологических характеристиках, психологических и поведенческих признаках, то есть он затрагивает важнейшие стороны его биологического, отчасти и социального, статуса. Нами рассмотрены проявления полового диморфизма человека в его телосложении, а именно в топографии и количественной характеристике жирового компонента сомы (подкожной основы). Настоящее исследование актуально, так как имеются данные, что при обратном половом диморфизме (инверсии пола) наблюдается увеличение скорости старения индивидуумов, изменяются обменные процессы в организме и именно инверсия пола может выступать как фактор риска в развитии различных заболеваний [5, 6, 7, 8, 9].

Цель исследования - выявление особенностей топографии и количественного содержания подкожной основы у представителей юношеского возраста с различными значениями ИМТ и индекса полового диморфизма.

Материал и методы

Объектом исследования являлись мужчины и женщины юношеского возраста (студенты Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого) в количестве 498 человек (европеоиды), из них: юношей – 228 человек, что составляет 45,78% из общего числа обследованных, девушек – 270 человек (54,22%). Номер государственного учета научно-исследовательской работы в ЕГИСУ НИОКТР - АААА-А18-118122990004-9 (29.12.2018).

В проводимом исследовании использованы классические анатомические методы: метод антропометрии, калиперометрии и метод расчета индексов. Используя медицинские весы и ростометр, всем обследуемым были определены габаритные размеры тела: длина тела (в см) и масса тела (в кг). При помощи толстого циркуля измерены диаметры плеч и таза (в см). Для определения пропорциональности телосложения использован метод определения полового диморфизма по индексу J.M. Tanner (1951) [10], который рассчитывался по формуле: $3 \times \text{биакромиальный диаметр (диаметр плеч)} - \text{биксритальный диаметр (диаметр таза)}$ с последующим определением морфотипа. У женщин индекс меньше 73,1 свидетельствовал о гинекоморфии, 73,1—82,1 — о мезоморфии, больше 82,1 — об андроморфии. У мужчин меньше 83,7 — о гинекоморфии, 83,7—93,1 — о мезоморфии, больше 93,1 — об андроморфии.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $I=P/L^2$, где I – ИМТ, P – масса тела (кг), L – длина тела (см) и был интерпретирован в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11].

Для выявления особенностей распределения подкожной основы в организме всем обследуемым проведена калиперометрия. Исследование подкожной основы осуществлено путём измерения толщины кожно-жировых складок калипером на восьми участках тела: плечо спереди, плечо сзади, предплечье, спина, над грудной мышцей, живот, бедро, голень. В состав каждой измеряемой складки входит кожа и подкожная жировая ткань или, как её называют подкожная основа. В дальнейшем при описании результатов для характеристики данных измеряемых складок, мы используем словосочетание кожно-жировые складки (КЖС). Для количественной оценки (толщины) подкожной основы в организме проведено её ультразвуковое исследование в тех же восьми областях. Ультразвуковое исследование проведено на стационарном аппарате УЗИ SonoScape S40Pro врачом УЗИ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы IBM SPSS, версии 22.0. Для определения нормальности распределения использованы критерии Шапиро-Франка, Колмогорова-Смирнова. Большинство полученных данных в исследовании не подчиняются закону нормального распределения, поэтому представлены в виде медианы (Me), 1 и 3 квартилей ($Q1$ и $Q2$). При сравнении данных между различными категориями девушек и юношей использовался непараметрический критерий Mann-Whitney (U -test). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался уровень, равный $p < 0,05$ [12].

Результаты и обсуждение

Распределение мужчин и женщин юношеского возраста по типам полового диморфизма показало, что среди представителей обоих полов наиболее распространенным морфотипом является мезоморфия. Данный тип был зарегистрирован у 64,0% мужчин и 64,9% женщин. Соответствие телосложения генотипическому полу, т. е. андроморфия у представителей мужского пола и гинекоморфия у женского, выявлено лишь в 25,0% и 12,6% соответственно. Крайняя степень инверсии пола в виде гинекоморфии обнаружена у 11,0% мужчин. Андроморфия у женщин зарегистрирована в 22,5% наблюдений.

По ИМТ обследуемые распределились следующим образом: нормальная масса тела выявлена у 175 (76,75%) юношей и 211 (78,15%) девушек; избыточная – у 31 (13,6%) юноши и 29 (10,75%) девушек, ожирение – у 22 (9,65%) юношей и 30 (11,11%) девушек.

При калиперометрии получены следующие результаты: при нормальной массе тела у юношей наибольшую толщину имеют КЖС на животе 13,15 [12,57; 16,8] мм, бедре 12,0 [13,05; 16,12] мм, спине 10,5 [11,37; 16,22] мм и голени 10,0 [12,0; 14,89] мм. При ожирении у юношей в сравнении с представителями, имеющими нормальную массу тела, выявлено статистически значимое увеличение толщины КЖС в следующих областях – на животе 39 [38,6; 41,17] мм (в 2,97 раз), на плече сзади 18,25 [16,94; 20,13] мм (в 2,90 раза), голени 27,7 [25,12; 29,16] мм (в 2,77 раза) и на спине 28 [26,13; 29,98] мм (в 2,67 раза) (рис.1).

У девушек, имеющих нормальную массу тела, наибольшую толщину имеют КЖС на бедре 18,3 [16,93; 24,56] мм, животе 16,0 [15,0; 20,55] мм, голени 14,0

[11,9; 18,32] мм и плече сзади 13,0 [9,78; 16,04] мм. При ожирении у них отмечается статистически значимое увеличение толщины КЖС в следующих областях – на плече спереди 21,3 [20,73; 23,46] мм (в 3,73 раза), над грудными мышцами 15,0 [13,25; 20,12] мм (в 2,63 раза), на животе 37,0 [31,18; 39,42] мм и бедре 42,3 [40,13; 45,64] мм (в 2,31 раза) (рис. 2). Следует отметить, что толщина всех КЖС у девушек при нормальной массе тела является большей в сравнении с мужчинами, имеющими нормальную массу тела (рис. 1, 2).

При анализе топографии и толщины КЖС у юношей в зависимости от морфотипа следует, что у юношей-андроморфов с нормальной массой тела преобладающими по толщине являются складки на животе 13,4 [11,68; 18,45] мм и спине 14,2 [12,60; 19,47] мм, с избыточной массой тела – на животе 19,6 [18,00; 22,35] мм и при ожирении – на животе 28,6 [26,00; 30,14] мм и плече сзади 6,3 [3,75; 8,38] мм.

При инверсии пола, то есть у юношей-гинекоморфов значительно увеличивается толщина всех КЖС и, в первую очередь, увеличивается толщина тех же складок, что и в зависимости от градации ИМТ (рис. 3).

Соответственно, у девушек классического гинекоморфного морфотипа в зависимости от ИМТ выявлены наибольшие по толщине КЖС на животе 26,0 [23,75; 27,72] мм и бедре 29,9 [28,14; 32,16] мм при нормальной массе тела, животе 30,7 [28,62; 34,19] мм и плече спереди 18,0 [16,96; 20,34] мм – при избыточной массе тела и при ожирении – над грудными мышцами 14,6 [9,40; 19,90] мм и плече спереди 22,1 [19,70; 25,50] мм. При инверсии пола, т.е. андроморфии у девушек все перечисленные жировые складки статистически значимо имеют меньшие значения при различных значениях ИМТ (рис. 4).

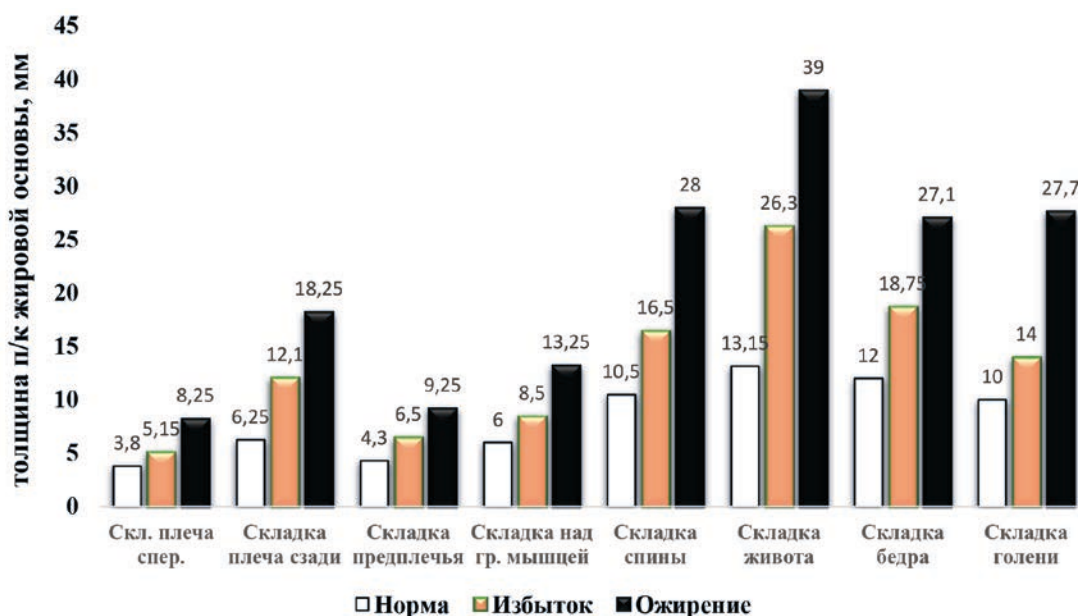


Рисунок 1. Калиперометрическая оценка толщины кожно-жировых складок при нормальной, избыточной массе тела и ожирении у юношей без учета морфотипа обследованных.

Ультразвуковое исследование подкожной основы в зависимости от ИМТ и морфотипа обследованных подтвердило результаты, полученные при калиперометрии.

Таким образом, для выявления отклонений в сторону противоположного пола (гинекоморфии) у юношей достаточно при нормальной массе тела измерить толщину жировых складок на животе и спине, при избыточной массе тела – на животе и при ожирении – на животе и плече спереди. Толщина измеряе-

мых складок у юношей гинекоморфного морфотипа должна быть статистически значимо больше, чем у юношей-андроморфов. Для выявления обратного полового диморфизма (андроморфии) у девушек достаточно осуществить измерение следующих жировых складок: при нормальной массе тела – на животе и бедре, при избыточной – животе и плече спереди, при ожирении – над грудными мышцами и плече спереди; толщина измеряемых складок должна быть статистически значимо меньше, чем у девушек-гинекоморфов.

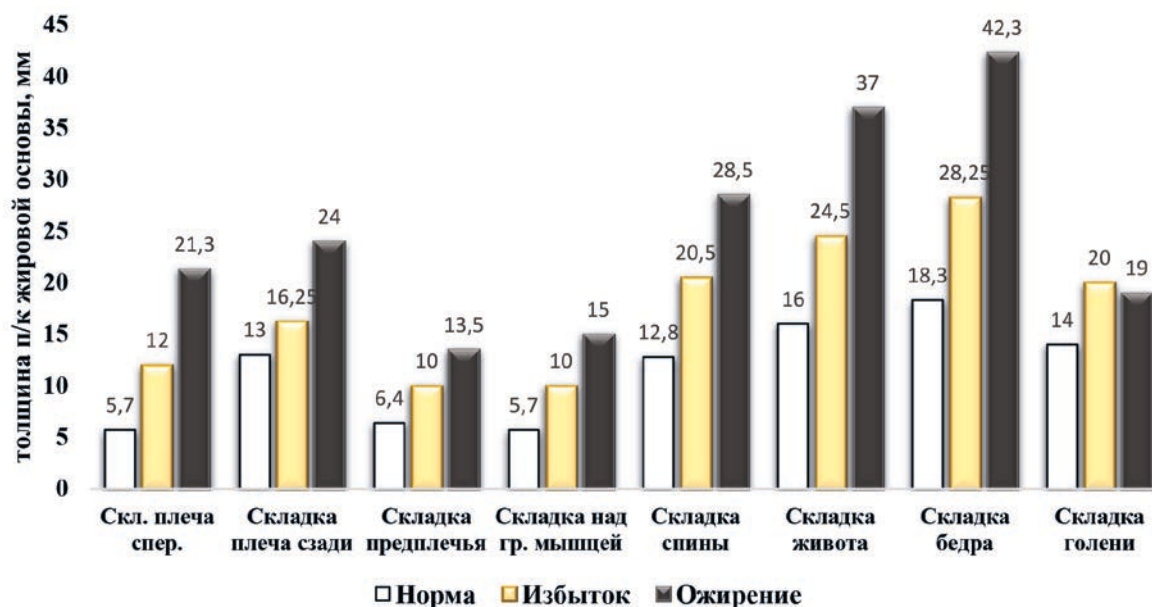


Рисунок 2. Калиперометрическая оценка толщины кожно-жировых складок при нормальной, избыточной массе тела и ожирении у девушек без учета морфотипа обследованных.

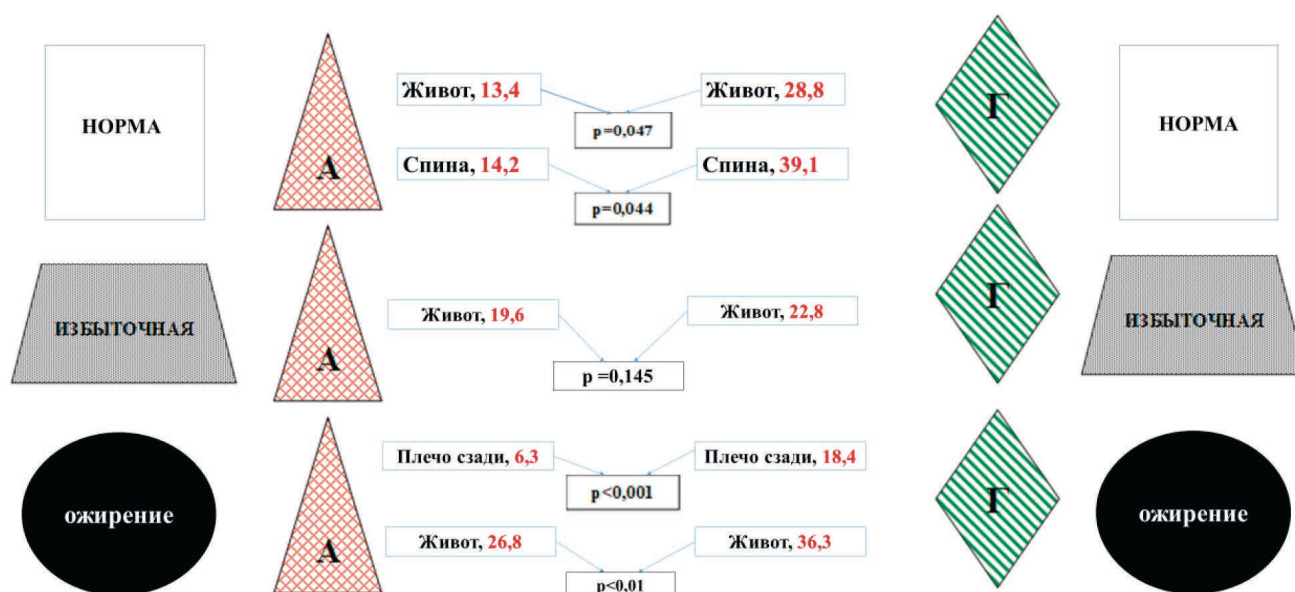


Рисунок 3. Калиперометрическое исследование кожно-жировых складок у юношей с учетом морфотипа при нормальной, избыточной массе тела и ожирении (складки в мм), где: А – юноши-андроморфы, Г – юноши-гинекоморфы.

Проведенное исследование позволяет отнести обследованных в группу риска по возможному развитию половой инверсии на основании немногочисленных измерений - длина и масса тела, диаметры плеч, таза; калиперометрии КЖС в зависимости от значений ИМТ; расчетов индексов полового диморфизма и индекса массы тела.

Представляем алгоритм действия по выявлению лиц, относящихся к группе риска по развитию половой инверсии (рис. 5).

Начиная с 60-х годов прошлого столетия и до настоящего времени, много исследований посвящено оценке физического развития населения (с учетом компонентного состава тела, в том числе жирового) в зависимости от региона проживания, половой принадлежности, возраста и этноса [13, 14, 15, 16, 17]. Появились работы, показывающие, что жировой компонент тела можно расценивать как предиктор в развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии [18, 19, 20,

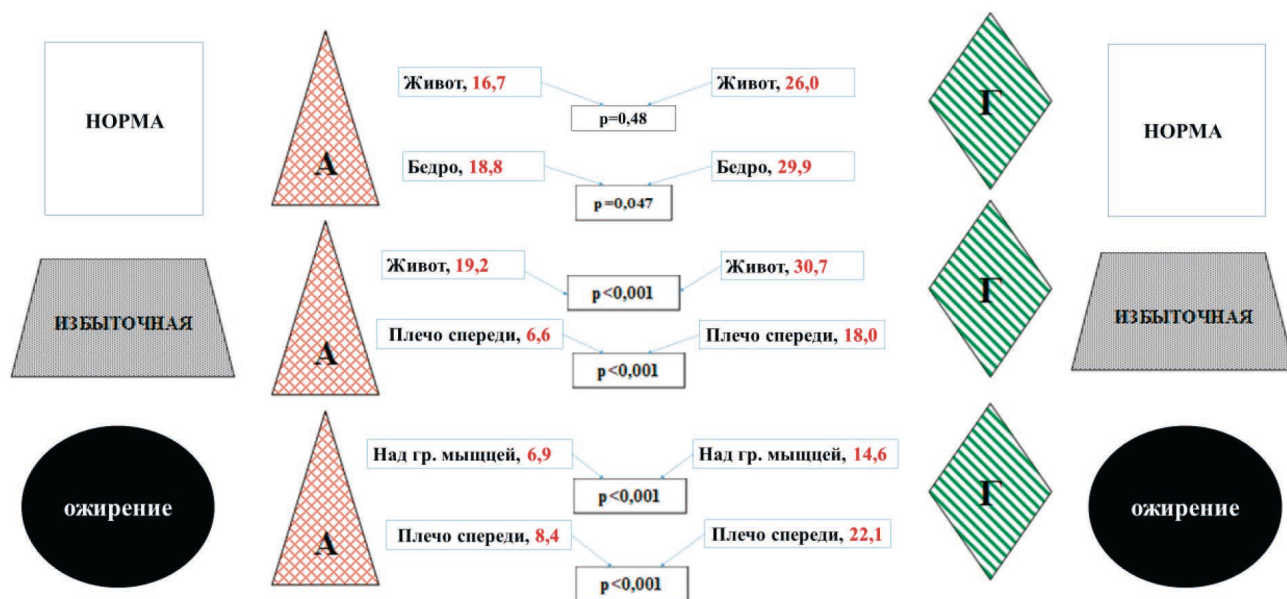


Рисунок 4. Калиперометрическое исследование кожно-жировых складок у девушек с учетом морфотипа при норме, избыточной массе тела и ожирении (складки в мм), где: А – девушки-андроморфы, Г – девушки-гинекоморфы.

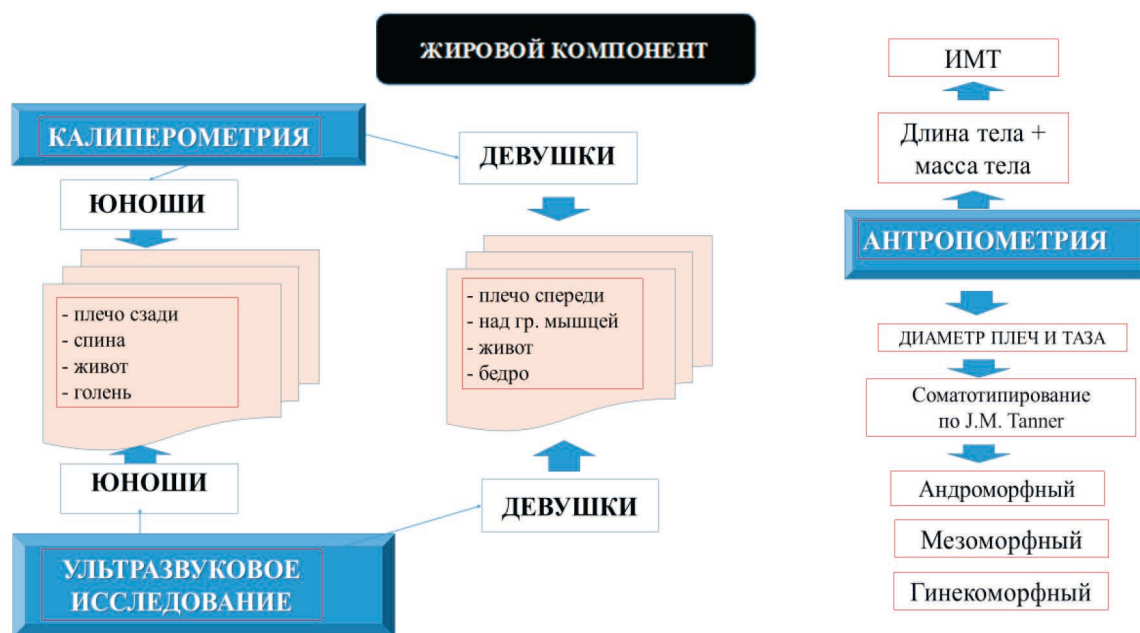


Рисунок 5. Алгоритм действия для выявления среди обследуемых представителей юношеского возраста группы риска по развитию инверсии пола.

21, 22, 23]. При изучении полового диморфизма, показана топография и толщина КЖС, характерных для лиц мужского и женского полов в различные периоды онтогенеза. Большая часть исследований в настоящее время посвящена исследованию жировой ткани, как эндокринного органа, при ожирении, в перспективе развития новых клеточных технологий [24, 25, 26, 27]. Мы в своем исследовании показали, что во-первых: количественная характеристика подкожной основы, получаемая при использовании калиперометрии и ультразвукового исследования, дает идентичные результаты; во-вторых: мы определили КЖС, их количественную характеристику и топографию, которые можно расценивать как биомаркеры для выявления лиц по возможному развитию инверсии пола и разработали алгоритм действий (рис. 5).

Заключение

Подводя итоги исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Среди представителей обоих полов наиболее распространенным морфотипом является мезоморфия, характеризующая умеренную степень дисплазии телосложения, в сторону противоположного пола.

2. Средняя толщина КЖС у женщин, независимо от типа телосложения, была значимо больше, чем у мужчин.

3. Калиперометрия толщины подкожной основы при нормальной, избыточной массе тела и ожирении у юношей без учета морфотипа выявила, в качестве биомаркеров-мишеней топографии статистически значимых КЖС – КЖС на плече сзади, спине, животе и голени; у девушек – на плече спереди, над грудной мышцей, животе и бедре.

4. Для выявления инверсии пола – гинекоморфии среди юношей биомаркерами-мишенями топографии КЖС выступают складки на животе и спине при нормальной массе тела; при избыточной массе тела – на животе; при ожирении – на плече сзади и животе.

5. Для выявления инверсии пола – андроморфии среди девушек биомаркерами-мишенями топографии КЖС выступают складки на животе и бедре при нормальной массе тела; при избыточной массе тела – на животе и плече спереди; при ожирении – на плече спереди и над грудной мышцей.

6. При УЗИ диагностике выявлены те же самые КЖС в роли биомаркеров, которые позволяют отнести юношей в группу риска по развитию половой инверсии – к гинекоморфиям, девушек – к андроморфиям.

Таким образом, при помощи метода калиперометрии (данные УЗИ идентичны) и антропометрического метода, обнаружена закономерность распределения КЖС в зависимости от морфотипа. Изучены биомаркеры-мишени топографии и толщины КЖС, характерные для обследуемых с инверсией пола.

Литература / References

1. Алексеева ВА, Гурьева АБ. Конституциональная характеристика женщин европеоидов (21-35 лет) Якутии по индексу полового диморфизма. *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты*. 2016; (25): 32-36. [Alekseeva VA, Gurieva AB. Constitutional characteristics of Caucasian women (21-35 years old) in Yakutia by the index of sexual dimorphism. *Basic and Applied Research: Problems and Results*. 2016; (25): 32-36. (In Russian)]
2. Сокольская ТИ. Гендерно-возрастные особенности компонентного состава массы тела жителей экологически неблагоприятного региона на отдельных этапах постнатального онтогенеза. Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований сборник материалов XXXIII Международной научно-практической конференции. 2017: 34-40. [Sokolskaya TI. Gender and age characteristics of the component body mass composition of residents of an ecologically unfavorable region at certain stages of postnatal ontogenesis. A new word in science and practice: hypotheses and approbation of research results collection of materials of the XXXIII International Scientific and Practical Conference. 2017: 34-40. (In Russian)]
3. Бугаевский КА. Анатомические, антропометрические и морфологические особенности таза по классификации Дж. Таннера у студенток специальной медицинской группы. *Наука-2020*. 2016; 11 (5): 188-196. [Bugayevsky spacecraft. Anatomical, anthropometric and morphological features of the pelvis according to J. Tanner's classification in female students of a special medical group. *Nauka-2020*. 2016; 11 (5): 188-196. (In Russian)]
4. Колокольцев ММ. Антропометрическая характеристика юношей-студентов Прибайкалья по классификации Дж. Таннера. *Валеология*. 2016; (4): 26-30. [Anthropometric characteristics of male students of the Baikal region according to the classification of J. Tanner. *Journal of Health and Life Sciences*. 2016; (4): 26-30. (In Russian)]
5. Derevtsova SN, Romanenko AA, Tichonova NV. Making Use of J. Tanners Scale of Sexual Dimorphism for Assessment of the Physical State of Older Women. *Advances in Gerontology*. 2016; 6 (4): 333-337.
6. Toriola OO, Monyeke MA, Toriola AL. Two-year longitudinal health-related fitness, anthropometry and body composition status amongst adolescents in Tlokwe Municipality: The PAHL Study. *African Journal of Primary Health Care and Family Medicine*. 2015;7(1):896.
7. Горбунова ЕА, Караханян АР, Янкина ЯА, Медведева НН, Зуков РА. Антропометрические и биоимпедансометрические показатели как диагностические предикторы у пациентов с раком желудка. *Морфологические ведомости*. 2021; 28(4): 18-24. [Gorbunova

EA, Karakhanyan AR, Yankina YA, Medvedeva NN, Zukov RA. Anthropometric and bioimpedance metrics as diagnostic predictors in patients with gastric cancer. *Morphological Newsletter* 2021; 28(4): 18-24. (In Russian)]

8. Вежновец ЕА. Какие они студенты колледжа: с дефицитом или избытком массы тела? Среда, окружающая человека: природная, техногенная, социальная: Материалы VII Международной науч.-практ. конф. Брянск, 2018: 209–212. [Vezhnovets EA. Are they underweight or overweight college students? The environment surrounding a person: natural, technogenic, social: Materials of the VII International scientific-practical. conf. Bryansk. 2018: 209–212. (In Russian)]

9. Петухов АБ, Никитюк ДБ, Сергеев ВН. Антропометрия в системе индексов: значение параметра и практическое применение в медицине. *Вопросы диетологии*. 2017;7 (4): 35-42. [Petukhov AB, Nikityuk DB, Sergeev VN. Anthropometry in the system of indices: the value of the parameter and its practical application in medicine. *Nutrition*. 2017;7 (4): 35-42. (In Russian)]

10. Tanner JM. Current advances in the study of physique: photogrammetric anthropometry and an androgyny scale. *The Lancet*. 1951;1 (6654): 574-579. DOI: 10.1016/s0140-6736(51)92260-x

11. Пермякова Е.Ю. Перцентильные стандарты индекса массы тела Московских детей и подростков на фоне данных ВОЗ. Часть 2. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2020; (1): 39-46. [Permyakova EYu. Percentile body mass index standards for Moscow children and adolescents against the background of WHO data. Part 2. *Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology*. 2020; (1): 39-46. (In Russian)]

12. Наследов АД. SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 400 с. [Nasledov AD. SPSS 19: Professional statistical analysis of data. SPb.: Peter, 2011. 400 p. (In Russian)]

13. Стародубов ВИ, Мельников АА, Руднев СГ. О половом диморфизме роста-весовых показателей состава тела российских детей и подростков в возрасте 15-18 лет: результаты массового популяционного скрининга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(2):134-142. [Starodubov VI, Melnikov AA, Rudnev SG. Sexual dimorphism of height and weight indicators of the body composition of Russian children and adolescents aged 15-18 years: results of mass population screening. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (2): 134-142. (In Russian)]

14. Allahverdiev MK, Kesemenli AK. Kolichestvennaya harakteristika zhirovogo komponenta tela u devushek: konstitucional'nyj aspekt. *Allahverdiev ZHurn. Anatomii i Gistopatologii*. 2017; (3): 9–12.

15. Leone A, Battezzati A, Bedogni G, Vernatti L. Sex- and Age-Related Differences in the Contribution

of Ultrasound-Measured Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat to Fatty Liver Index in Overweight and Obese Caucasian Adults. *Nutrients*. 2019; 11(12): 3008. DOI: 10.3390/nu11123008

16. Pernille FR, Gregers SA, Torsten L. Ethnic differences in anthropometric measures and abdominal fat distribution: a cross-sectional pooled study in Inuit, Africans and Europeans. *Journal of Epidemiology Community Health*. 2017; 71(6): 536-543. DOI: 10.1136 / jech-2016-207813

17. Sanderson WC, Scherbov SA. New perspective on patterns of aging in Europe by education and gender. *Journal of Population. Ageing*. 2016; 9(3): 207-225.

18. Gorgey AS, Gater DR, Farkas AN, Ennasr, GJ. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury. *Topics of Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 2021;27(1): 23-35. DOI: 10.46292/sci20-00055

19. Rønn PF, Lucas M, Laouan Sidi EA. The obesity-associated risk of cardiovascular disease and all-cause mortality is not lower in Inuit compared to Europeans: A cohort study of Greenlandic Inuit, Nunavik Inuit and Danes. *Atherosclerosis*. 2017; (265): 207-214. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.011

20. Горбунова Е.А. Антропометрические показатели в системе маркеров физического статуса больных раком желудка. Материалы 86-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета. Иркутск, РИО ИН-ЦХТ; 2019: 585-586. [Gorbunova E.A. Anthropometric indicators in the system of markers of the physical status of patients with stomach cancer. Materials of the 86th All-Russian Baikal Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students with International Participation "Topical Issues of Modern Medicine", dedicated to the 100th anniversary of Irkutsk State Medical University. Irkutsk, RIO INTSKHT; 2019: 585-586. (In Russian)]

21. Горбунова ЕА. Маркеры физического статуса больных раком желудка. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. Томск, Издательство Томского университета. 2016: 35-38. [Gorbunova EA. Markers of the physical status of patients with stomach cancer. Topical issues of experimental and clinical oncology. Tomsk, Tomsk University Publishing House. 2016: 35-38. (In Russian)]

22. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Tarca AL, Kusanovic JP, Than NG, Chaiworapongsa T, Dong Z, Hassan SS, Romero R. Characterization of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Transcriptome and Biological Pathways in Pregnant and Non-Pregnant Women: Evidence for

Pregnancy-Related Regional-Specific Differences in Adipose Tissue. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0143779.

23. Krakauer NY, Krakauer JC. Anthropometrics, Metabolic Syndrome, and Mortality Hazard. *Journal of Obesity*. 2018; (1): 1-7. DOI: 10.1155/2018/9241904

24. Blüher M. Neuregulin 4: A “Hotline” Between Brown Fat and Liver. *Obesity*. 2019. 27(10): 1555-1557.

25. Guan H, Zheng J. Secreted frizzled-related protein 4 promotes brown adipocyte differentiation. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(6): 637. DOI: 10.3892/etm.2021.10069

26. Huang CL, Xiao LL, Xu M. Chemerin deficiency regulates adipogenesis is depot different through TIMP1. *Genes Disease*. 2020; 8(5):698-708.

27. Li VL, Kim JT, Long JZ. Adipose Tissue Lipokines: Recent Progress and Future Directions. *Diabetes*. 2020;69(12): 2541-2548. DOI: 10.2337/dbi20-0012

Сведения об авторах

Деревцова Светлана Николаевна, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1Ж; тел.: +7(391)2201409; e-mail: derevzova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2974-5930>

Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1Ж; тел.: +7(391)2201409; e-mail: medvenad@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7757-6628>

Author information

Svetlana N. Derevtsova, Dr.Med.Sci., Assistant Professor, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1ZH, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201409; e-mail: derevzova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2974-5930>

Nadezhda N. Medvedeva, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1ZH, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201409; e-mail: medvenad@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7757-6628>

Дата поступления 11.08.2021

Дата рецензирования 13.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 11 August 2021

Revision Received 13 September 2021

Accepted 29 September 2021



Случаи из практики / Cases from practice

© ГАРКУША Т. А., БЫХАНОВА Е. А., ГАППОВ С. В., ХОРЖЕВСКИЙ В. А., ЛЕВКОВИЧ Л. Г.

УДК:616.612

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-88-94

Случай диагностики проксимальной тубулопатии легких цепей у больного с трансплантированной почкой

Т. А. Гаркуша^{1,2}, Е. А. Быханова¹, С. В. Гаппов^{1,2}, В. А. Хоржевский^{1,2}, Л. Г. Левкович¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Проксимальная тубулопатия легких цепей (ПТЛЦ) представляет собой заболевание, характеризующееся накоплением в эпителии проксимальных канальцев почки моноклональных иммуноглобулинов, продуцируемых клоном опухолевых плазматических клеток или В-лимфоцитов. Одной из форм ПТЛЦ является кристаллическая, при которой, в эпителии проксимальных канальцев накапливаются кристаллические структуры разного размера и формы. В работе представлено наблюдение кристаллической ПТЛЦ у пациента с трансплантированной почкой. При поступлении в отделение у пациента наблюдалось повышение азотемических показателей, была выполнена нефробиопсия с целью установления диагноза. При морфологическом исследовании обращал на себя внимание некроз эпителия проксимальных канальцев почек. При электронной микроскопии визуализировались кристаллические структуры, проявляющие монотипичность по λ -легким цепям иммуноглобулинов при иммуногистохимическом исследовании. ПТЛЦ была диагностирована на основании сопоставления морфологической картины и клинических данных.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия, синдром легких цепей Фанкони, проксимальная тубулопатия легких цепей (ПТЛЦ), кристаллические структуры, легкие цепи иммуноглобулинов, монотипичность, некроз.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гаркуша ТА, Быханова ЕА, Гаппов СВ, Хоржевский ВА, Левкович ЛГ. Случай диагностики проксимальной тубулопатии легких цепей у больного с трансплантированной почкой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):88-94. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-88-94

A case of diagnosis of light chain proximal tubulopathy in a kidney transplant patient

T. A. Garkusha^{1,2}, E. A. Bykhanova¹, S. V. Gappov^{1,2}, V. A. Khorzhevskii^{1,2}, L. G. Levkovich¹

¹Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Light chain proximal tubulopathy (LCPT) is a disease characterised by accumulation of monoclonal immunoglobulins produced by tumour clones of plasma cells or B-lymphocytes in the epithelium of proximal renal tubules. One of LCPT forms is the crystal one, against the background of which epithelium of proximal renal tubules accumulates crystal structures of different sizes and shapes. This work presents an observation of a kidney transplant patient with crystal LCPT. The patient was admitted with azotaemia and underwent renal biopsy in order to establish the diagnosis. Morphological analysis drew attention to necrosis of epithelium of proximal renal tubules. Electron microscopy visualised crystal structures, immunohistochemical analysis of which revealed their monotypy in relation to lambda light chains of immunoglobulins. LCPT was diagnosed based on the comparison of the morphological picture and clinical data.

Key words: monoclonal gammopathy, light chain Fanconi syndrome, Light Chain Proximal Tubulopathy (LCPT), crystal structures, immunoglobulin light chain, monotypy, necrosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Garkusha TA, Bykhanova EA, Gappov SV, Khorzhevskii VA, Levkovich LG. A case of diagnosis of light chain proximal tubulopathy in a kidney transplant patient. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):88-94. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-88-94

Аллогенная трансплантация почки является самой распространенной операцией пересадки донорского органа, позволяющая значительно улучшить качество жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в сравнении с пациентами, находящимися на диализе [1]. Однако, наличие трансплантированной почки требует динамического наблюдения пациента и пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов. При нарушении функции трансплантата, па-

циентам выполняется пункционная биопсия, цель которой - установить характер патологического процесса и начать специфическую терапию, позволяющую сохранить жизнеспособности пересаженного органа. Нарушение функции трансплантата может являться следствием множества причин, одна из которых — рецидив болезни, ранее приведшей к развитию “сморщенной почки” и хронической почечной недостаточности (ХПН). Нередко заболевание, вызвавшее ХПН у реципиента, оста-

ся неизвестным, так как необходимые клинические данные отсутствуют, а биопсия почки в финале заболевания неинформативна, поскольку ткани тотально фиброзированы и все специфические черты патологического процесса утрачены.

Проксимальная тубулопатия легких цепей (ПТЛЦ), также называемая синдром легких цепей Фанкони — заболевание, характеризующееся специфическим поражением почек с накоплением в эпителии проксимальных канальцев патологических моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов, М-протеинов), продуцируемых клоном опухолевых В-лимфоцитов или плазматических клеток. ПТЛЦ является частным случаем гетерогенной группы заболеваний почек, вызываемых парапротеинемией [2].

Парапротеинемические нефропатии различны по патогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу, подходам к терапии, а также по своим морфологическим проявлениям [1, 2]. Разнообразие проявлений обусловлено неоднородностью секретируемых опухолевыми клетками парапротеинов, имеющих различные физико-химические свойства. Чаще всего парапротеины секретируют опухолевые клетки плазмоклеточной миеломы и лимфоплазматической лимфомы. Описана секреция парапротеинов опухолевыми клетками и при других В-клеточных неходжкинских лимфомах. Парапротеины обнаруживаются лабораторно в крови и моче больных лимфомой. Нефропатии, вызванные парапротеинемией, могут развиваться у пациентов, имеющих повышенный уровень моноклонального иммуноглобулина в крови, но не имеющих достоверных признаков лимфомы. Такое состояние трактуется как моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) [3]. В доступной литературе описаны единичные случаи ПТЛЦ с рецидивом заболевания в трансплантате почки [5].

В норме в крови регистрируется небольшое количество свободных легких цепей иммуноглобулинов. Они попадают в просвет проксимальных канальцев с первичной мочой и реабсорбируются через мегалин/кубилиновый рецептор-поглотитель, расположенный на апикальной поверхности клеток, а затем разрушаются в лизосомах эпителия канальцев. При секреции парапротеинов клетками опухоли сначала повышается их уровень в крови, а затем и в первичной моче. Когда количество парапротеина начинает превышать реабсорбционную способность канальцевого эпителия развивается протеинурия, и в моче определяется белок Бенс-Джонса. В случае ПТЛЦ патологические парапротеины обладают специфическими физико-химическими свойствами, позволяющими им сопро-

тивляться протеолизу в лизосомах. В результате они накапливаются в клетке, образуя структуры, которые могут иметь кристаллическую или некристаллическую форму. Эти структуры вызывают повреждение эпителиоцитов посредством запуска каскада внутриклеточного окислительного стресса, который активирует медиаторы воспаления и индуцирует апоптоз [4].

Клинически ПТЛЦ чаще всего проявляется выраженной протеинурией и почечной недостаточностью. Иногда почечная недостаточность нарастает столь быстро, что в клинике её трактуют как острую. Примерно у половины больных можно найти один или несколько признаков синдрома Фанкони, включающего: нормогликемическую глюкозурию, аминоацидурию, гиперурикозурию, гиперфосфатурию, гипофосфатемию, метаболический ацидоз и боль в костях. Заболевание ведет к медленно, но неуклонно прогрессирующей хронической почечной недостаточности.

Изменения, определяющиеся при рутинном гистологическом исследовании в дебюте заболевания часто неуловимы. Единственными проявлениями могут являться небольшие очаги острого повреждения эпителия проксимальных канальцев, чередующиеся с очагами атрофии и интерстициального фиброза. Большая часть извитых канальцев остаются неповрежденными, а морфология клубочков не изменена. В других случаях, повреждения более распространенные. При микроскопическом исследовании определяется некроз эпителиальных клеток, их разрушение, десквамация от базальной мембраны и слущивание в просвет канальцев, где они образуют цилиндры. Такая морфологическая картина напоминает острый канальцевый некроз. При кристаллической форме ПТЛЦ в цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев обнаруживаются кристаллические структуры разного размера и формы (ромбовидные, прямоугольные, игольчатые и др.) [3, 4]. Кристаллы накапливаются в цитоплазме, оттесняя ядро к периферии клетки или лизируя его. Эти кристаллы проявляют интенсивную эозинофилию при окраске гематоксилином-эозином, обнаруживают слабую или негативную ШИК-реакцию, обладают фуксинофилией и негативны при окраске солями серебра. При некристаллической форме ПТЛЦ поврежденный эпителий имеет только пенистую цитоплазму, содержащую эозинофильные включения. Описанные в литературе случаи некристаллической ПТЛЦ почти никогда не сопровождались диффузным канальцевым некрозом [4]. В случае кристаллической ПТЛЦ прямое иммунофлюоресцентное исследование на криостатных срезах не имеет высокого диагности-

ческого значения, поскольку не выявляет отложения парапротеина. Это обусловлено особой кристаллизацией белков, не позволяющим им вступать в реакцию с антителом. Лучшие результаты могут быть получены, при проведении иммунофлюоресцентного исследования фиксированных формалином, заключенных в парафин срезов, после их обработки протеиназой. Качественной альтернативной иммунофлюоресцентного исследования, может стать иммуногистохимическое исследование, имеющее большую специфичность в сравнении с иммунофлюоресцентным методом.

Применение просвечивающей электронной микроскопии (ЭМ) является неотъемлемым звеном диагностики ПТЛЦ. Ультраструктурный анализ при кристаллической форме ПТЛЦ позволяет обнаружить в цитоплазме эпителия проксимальных канальцев множественные кристаллические включения, ромбовидной, многоугольной, прямоугольной, палочковидной или игольчатой формы [3, 4]. При некристаллической форме ПТЛЦ цитоплазма эпителиоцитов заполнена округлыми или овальными глобулярными включениями. Эти патологические структуры имеют равномерную электронную плотность, однако, при больших увеличениях некоторые из них демонстрируют фибриллярные, решетчатые или полосовидные субструктуры. Часть включений связаны с мембранами эндосом или фаголизосом, другие свободно лежат в цитозоле. В клетках с большим количеством внутриклеточных патологических структур искажаются контуры ядер, происходит смещение органелл к клеточной мембране с их разрушением. Эпителиоциты приобретают неправильную форму, теряют щеточную каёмку. Определяются некротизированные эпителиоциты.

Описание клинического случая.

Пациенту А., 1961 г.р. диагноз гломерулонефрита был впервые установлен 2009 году, когда обнаружилась протеинурия с потерей белка до 10,3 г/л и гипертония. В специализированное нефрологическое отделение пациент поступил в 2015 году, где ему был установлен диагноз хронического гломерулонефрита неясной этиологии с хронической почечной недостаточностью. Нефробиопсия не выполнялась. С 2017 года больной переведен на программный гемодиализ и в 2019 году проведена аллотрансплантация трупной почки в правую подвздошную область. После пересадки почки проводилась индукционная терапия базиликсмабом и метилпреднизолоном. В первые сутки после операции отмечалась первичная функция трансплантата, снижение азотемии. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент получал базис-

ную терапию, включавшую: метилпреднизолон, «Такролимус», микофенолатамофетил. Дальнейшее наблюдение проводилось по месту жительства пациента. Признаков дисфункции трансплантата не отмечалось. Спустя 6 месяцев после операции, при плановом осмотре у пациента была выявлена олигурия до 400-600 мл/сут, протеинурия до 0,674 г/л и повышение азотемических показателей крови: креатинин — 414 мкмоль/л, мочевины — 15,3 ммоль/л. Уровень «Такролимуса» в крови составлял 7,8 нг/мл. Клинически был заподозрен острый криз отторжения трансплантата в связи с чем пациент экстренно госпитализирован для проведения нефробиопсии и определения лечебной тактики. В рамках диагностического поиска была выполнена тонкоигольная нефробиопсия.

Морфологическое исследование включало:

1. Гистологическое исследование с окраской гематоксилином-эозином, трихромной окраской по Массону, окраской метенамин-серебром, постановку ШИК-реакции;
2. Иммунофлюоресцентное исследование с антителами в отношении IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, C4d;
3. Электронно-микроскопическое исследование.

При микроскопическом исследовании основные изменения наблюдались со стороны проксимальных канальцев почки. Многие эпителиоциты были лишены ядер, отделены от базальной мембраны, в их цитоплазме определялись крупные эозинофильные гранулы (рис. 1А). Обозначенные гранулярные включения не окрашивались ШИК-реакцией (рис. 1Б), не проявляли аргирофилии при окраске метенамин-серебром. Патологических изменений в клубочках не наблюдались. Морфологические признаки отторжения трансплантата отсутствовали. При проведении иммунофлюоресцентного исследования не было получено специфического свечения с антителами к IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, C4d, kappa- и lambda-лёгкими цепями иммуноглобулинов.

При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме и митохондриях эпителиоцитов извитых канальцев, а также в просвете канальцев, определялись кристаллоидные структуры неправильной многоугольной и вытянутой формы (рис. 2А, 2Б и 2В). Размеры кристаллов в максимальном измерении составляли в среднем $0,9 \pm 0,6$ мкм. В части эпителиоцитов кристаллы заполняли цитоплазму полностью, оттесняя ядро и органеллы на периферию клетки. Редко встречались одиночные кристаллы. У других эпителиоцитов отсутствовали микроворсинки, наблюдался отек митохондрий. Патологические изменения со стороны структур клубочков отсутствовали.

Обнаруженные изменения исключали отторжение трансплантата, и требовали проведения диф-

ференциальной диагностики в группе заболеваний, сопровождающихся кристаллической нефропатией. Учитывая характерную картину электронной микроскопии была заподозрена ПТЛЦ. В этой связи было выполнено иммуногистохимическое исследование с парафиновых срезов. Содержимое просветов канальцев проявило признаки монотипии по λ -легким цепям иммуноглобулинов (рис. 2Г, Д).

Больной был дополнительно обследован амбулаторно, в моче обнаружен уровень М-протеина. Исследование крови на М-парапротеин не проводилось. Клинические признаки лимфопролиферативного заболевания отсутствовали. На основании выявленных морфологических изменений и клинических данных, у пациента была диагностирована проксимальная тубулопатия легких цепей, связанная с моноклональной гаммапатией ренального значения.

В ноябре 2020 года пациент заболел новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), заболевание протекало в тяжелой форме с двусторонней пневмонией. В декабре 2020 года наступил летальный исход. Согласно протоколу патологоанатомического исследования тела умершего, смерть наступила от септического шока в исходе осложнений коронавирусной инфекции.

При морфологическом исследовании в собственных почках пациента обнаружена картина тотального нефросклероза. Также исследованы образцы трансплантата почки, в котором сохранялись вышеописанные изменения, зафиксированные при проведении биопсии. Отмечалось нарастание доли интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Кроме того, в трансплантате обнаруживались изменения, обусловленные тяжелым течением новой коронавирусной

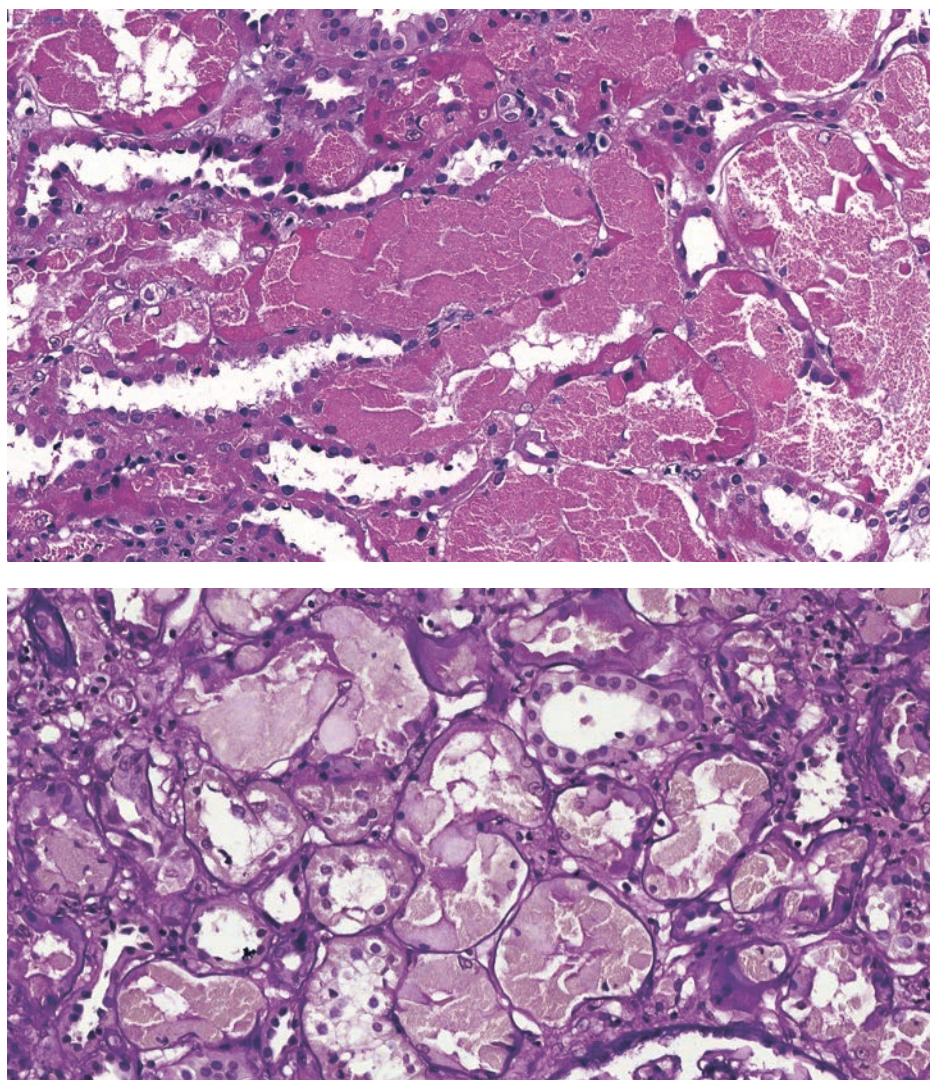


Рисунок 1. Некроз эпителия канальцев почки при проксимальной тубулопатии легких цепей. А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б – ШИК-реакция, $\times 400$.

Figure 1. Necrosis of epithelium of renal tubules against the background of light chain proximal tubulopathy. A – H&E staining, $\times 400$; B – PAS-reaction, $\times 400$.

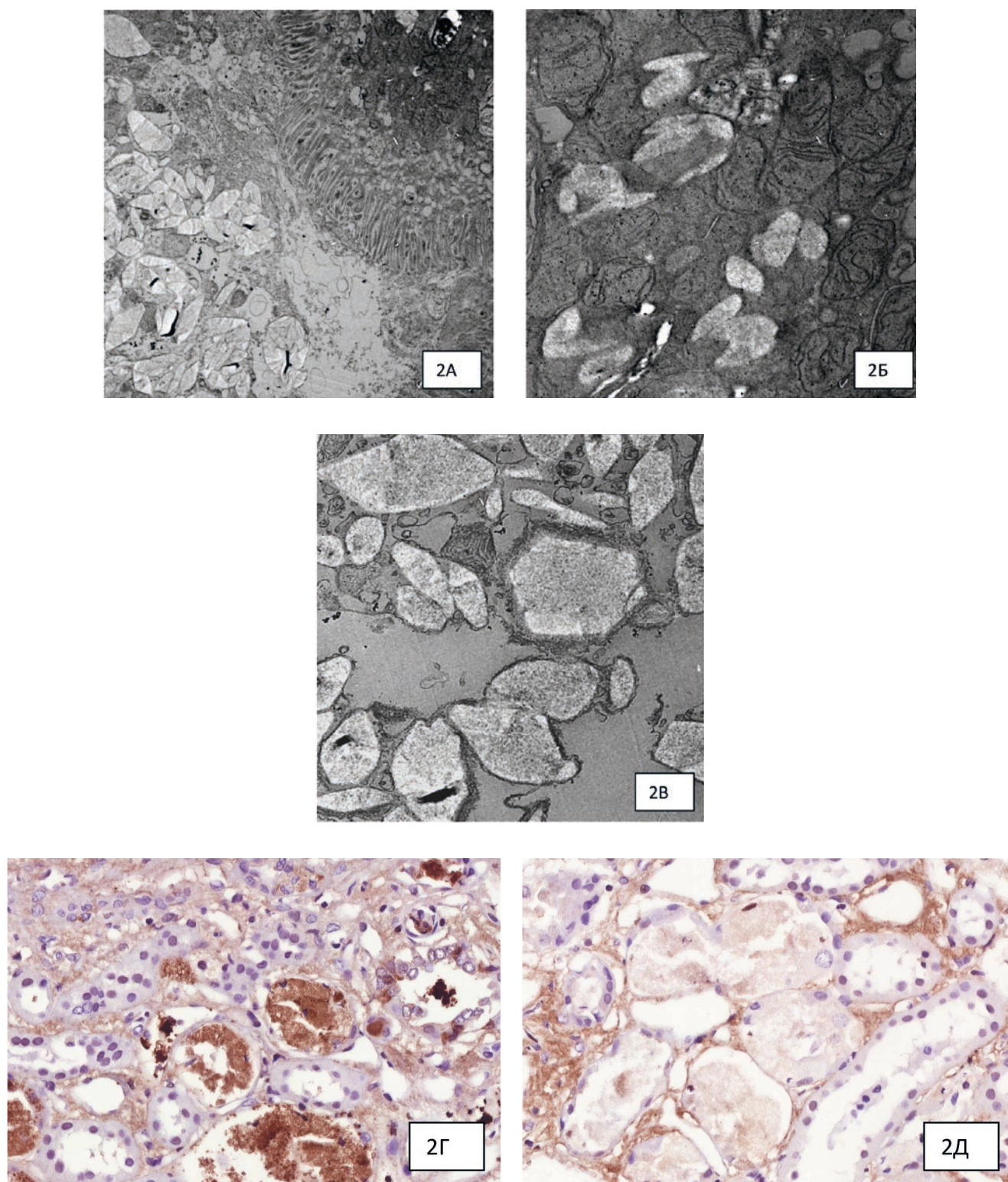


Рисунок 2. Ультраструктурные изменения эпителия проксимальных канальцев и иммуногистохимические реакции с антителами к легким цепям иммуноглобулинов. Контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца. Увеличение: А – $\times 1985$; Б – $\times 5000$; В – $\times 5000$; Г – иммуногистохимическая реакция с антителами к карра – легким цепям иммуноглобеллинов, $\times 400$; Д – иммуногистохимическая реакция с антителами к λ – легким цепям иммуноглобеллинов, $\times 400$.

Figure 2. Ultrastructural changes in the epithelium of proximal tubules and immunohistochemical reactions with antibodies to immunoglobulin light chains. Contrasting using uranyl acetate and lead citrate. Magnification: A – $\times 1985$; B – $\times 5000$; C – $\times 5000$; D – immunohistochemical reaction with antibodies to kappa light chains of immunoglobulins, $\times 400$; E – immunohistochemical reaction with antibodies to lambda light chains of immunoglobulins, $\times 400$.

инфекцией (SARS-CoV-2) в виде единичного инфаркта, отека интерстиция, эозинофильной зернистости цитоплазмы эпителиоцитов. Исследование костного мозга, лимфатических узлов и внутренних органов не выявили признаков поражения лимфомой.

Нами описан случай редкой патологии, диагностированной у пациента с трансплантированной почкой. Вероятно, недиагностированная ранее ПТЛЦ, развившаяся в результате МГРЗ, явилась причиной нефросклероза и хронической почечной недостаточности, потребовавшей проведения трансплантации.

Морфологическая диагностика ПТЛЦ встречается на своём пути несколько существенных трудностей. Наиболее важными клиническими данными, способными направить патологоанатома, исследующего биоптат с парапротеинемической нефропатией, на путь к верному диагнозу, является наличие у пациента градиента М-протеина. Оценка уровня М-протеина является достаточно распространённым и доступным исследованием. Вероятно, пациенты с неясной причиной ХПН должны быть обследованы на наличие парапротеинемии. Парапротеин у больных ПТЛЦ может обнаруживаться только в крови или только в моче, либо в крови и моче одновременно. Клинические признаки синдрома Фанкони также дают указания на возможное наличие ПТЛЦ у пациента. Особенно важны клинические данные при скрытых морфологических проявлениях ПТЛЦ.

Более выраженные морфологические проявления маскируются под острый канальцевый некроз, и требуют проведения дифференциальной диагностики с токсическими или ишемическими поражениями трансплантата. Подсказкой в данном случае можно считать наличие внутриэпителиальных кристаллических структур, поиск которых требует тщательного исследования препарата на большом увеличении.

Отсутствие реакции кристаллических отложений с антителами к лёгким цепям иммуноглобулинов при проведении прямого ИФА, традиционно применяемого для исследования нефробиопсий — еще одна серьёзная диагностическая ловушка. Избежать её можно, проводя в подозрительных на ПТЛЦ случаях, иммуногистохимическое исследование. В описанном нами случае, при негативном прямом ИФА, нами обнаружена убедительная картина монотипии кристаллических скоплений в отношении λ -легких цепей иммуноглобулинов при постановке ИГХреакции.

Важным этапом морфологической диагностики ПТЛЦ является проведение ЭМ, показывающей характерную для этого заболевания ультраструктурную

картину. Однако, в этом исследовании необходимо сделать акцент на исследование повреждения канальцев. Следует также отметить, что ЭМ исследование не распространено широко, в связи с чем установление диагноза ПТЛЦ может стать серьёзной диагностической дилеммой.

Литература/References

1. Sayin A, Mutluay R, Sinde S. Quality of Life in Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Transplantation Patients. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(10):3047-53. DOI:10.1016/j.transproceed.2007.09.030
2. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология*. 2018;22(6):38-46. [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology*. 2018;22(6):38-46. (In Russian)] DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
3. Смирнов АВ, Афанасьев БВ, Поддубная ИВ, Добронравов ВА, Храброва МС, Захарова ЕВ, Никитин ЕА, Лысенко (Козловская) ЛВ, Бобкова ИН, Рамеев ВВ, Батюшин ММ, Моисеев ИС, Дарская ЕИ, Пирогова ОВ, Менделеева ЛП, Бирюкова ЛС. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;(2):102-118. [Smirnov AV, Afanas'ev BV, Poddubnaya IV, Dobronravov VA, Khrabrova MS, Zakharova EV, Nikitin EA, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Bobkova IN, Rameev VV, Batyushin MM, Moiseev IS, Darskaya EI, Pirogova OV, Mendeleva LP, Biryukova LS. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. *The Russian Archive of Internal Medicine*. 2020;(2):102-118. (In Russian)] DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118
4. Michael B. Stokes, Anthony M. Valeri, Leal Herlitz, Abdullah M. Khan, David S. Siegel, Glen S. Markowitz, and Vivette D. D'Agati. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;(27):1555–1565. DOI:10.1681/ASN.2015020185
5. Cihan Heybeli, Mariam Priya Alexander, Andrew J. Bentall, Hatem Amer, Francis K. Buadi, Patrick G. Dean, David Dingli, Angela Dispenzieri, Mireille El Ters, Morie A. Gertz, Naim S. Issa, Prashant Kapoor, Taxiarchis Kourelis, Aleksandra Kukla, Shaji Kumar, Martha Q. Lacy, Elizabeth C. Lorenz, Eli Muchtar, David L. Murray, Samih H. Nasr, Mikel Prieto, S. Vincent

Rajkumar, Carrie A. Schinstock, Mark D. Stegall, Rahma Warsame, Nelson Leung. Kidney Transplantation in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS)-Associated Lesions: A Case Series. *American Journal of Kidney Diseases*. In Press Corrected Proof Published online. 2021. DOI:10.1053/j.ajkd.2021.04.015

Сведения об авторах

Гаркуша Татьяна Андреевна, врач-патологоанатом Красноярского краевого патологоанатомического бюро; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3«Д»; ассистент кафедры патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(933)3352147; e-mail: SapfiraDracula@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Быханова Елена Александровна, студентка Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(902)9776963; e-mail: bykhanovaelena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2623-5310>

Гаппов Станислав Витальевич, заведующий лабораторией электронной и имунофлюоресцентной микроскопии, врач-патологоанатом Красноярского краевого патологоанатомического бюро; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3«Д»; ассистент кафедры патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(904)8980611; e-mail: stas.gapp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6789-4860>

Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н., заместитель главного врача Красноярского краевого патологоанатомического бюро; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3«Д»; Заведующий кафедрой патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)5643266; e-mail: vladpatholog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Левкович Любовь Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(950)4395371, <https://orcid.org/0000-0001-8379-2522>

Author information

Tatyana A. Garkusha, Pathologist, Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology, Address: 3D, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Assistant, Professor P.G. Podzolkov of Pathology Department, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(933)3352147; e-mail: SapfiraDracula@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Elena A. Bykhanova, student, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902)9776963; e-mail: bykhanovaelena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2623-5310>

Stanislav V. Gappov, Head of the Laboratory of Electron and Immunofluorescence Microscopy, Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology, Address: 3D, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Assistant, Professor P.G. Podzolkov of Pathology Department, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(904)8980611; e-mail: stas.gapp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6789-4860>

Vladimir A. Khorzhevskii, Cand.Med.Sci, Deputy Head, Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology, Address: 3D, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Head, Professor P.G. Podzolkov of Pathology Department, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5643266; e-mail: vladpatholog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Lubov G. Levkovich, Cand.Med.Sci, Associate Professor, Professor P.G. Podzolkov of Pathology Department, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(950)4395371, <https://orcid.org/0000-0001-8379-2522>

Дата поступления 06.09.2021

Дата рецензирования 28.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 06 September 2021

Revision Received 28 September 2021

Accepted 29 September 2021

© ГАВРИЛОВ А. Г., ОДАМАНОВ Д. А., ШУГАЙ С. В., АБДУРАХИМОВ Ф. Д., ШУМОВСКИЙ В. К.

УДК 616.8

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-95-101

Редкое наблюдение розеткоформирующей глионейрональной опухоли 4-го желудочка: случай из практики

А. Г. Гаврилов¹, Д. А. Одаманов¹, С. В. Шугай^{1,2}, Ф. Д. Абдурахимов¹, В. К. Шумовский¹¹Клиническая больница №1 Медси, Московская область, г. Красногорск 143432, Российская Федерация²Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва 125047, Российская Федерация

Резюме. Розеткоформирующая глионейрональная опухоль (РГНО) – это редкая, первичная опухоль центральной нервной системы низкой степени злокачественности. Используя базы данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и термины «rosette and forming and glioneuronal», нами было найдено 153 случая РГНО за период с 2002 по 2020 года. Редкая встречаемость заболевания, отсутствие специфических симптомов делает сложным проведение дифференциального диагноза по клинической картине. Клинические проявления заболевания весьма вариабельны и зависят от локализации опухоли. Магнитно-резонансная томография является ведущим методом диагностики данного заболевания. В статье представлен случай успешного лечения пациента с РГНО 4-го желудочка. Опухоль удалена субтотально в виду диффузного роста. За остатками опухоли проводится динамическое наблюдение.

Ключевые слова: розеткоформирующая глионейрональная опухоль, МРТ, 4-ый желудочек, гидроцефалия, хирургическое лечение, тотальное удаление.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гаврилов АГ, Одаманов ДА, Шугай СВ, Абдурахимов ФД, Шумовский ВК. Редкое наблюдение розеткоформирующей глионейрональной опухоли 4-го желудочка: случай из практики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):95-101. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-95-101

A rare observation of rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle: a clinical case and literature review

A. G. Gavrillov¹, D. A. Odamanov¹, S. V. Shugay^{1,2}, F. D. Abdurahimov¹, V. K. Shumovskiy¹¹Clinical hospital №1 Medsi, Moscow region, Krasnogorsk 143432, Russian Federation²National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow 125047, Russian Federation

Abstract. Rosette-forming glioneuronal tumour (RGNT) is a rare primary tumour of the central nervous system with a low degree of malignancy. Using such databases as PubMed, Web of Science and Google Scholar as well as terms “rosette and forming and glioneuronal”, we found 153 RGNT cases dated 2002–2020. Low occurrence of the disease and absence of specific symptoms make it possible to perform a differential diagnosis judging from the clinical picture. Clinical manifestations of the disease are rather variable and depend on the tumour location. Magnet-resonance tomography is the leading method for diagnosis of such disease. The article presents a case of successful treatment of a patient RGNT of the fourth ventricle. Subtotal resection of the tumour was performed due to its diffuse growth. Tumour residue is subject to dynamic follow-up observation.

Key words: rosette-forming glioneuronal tumour, MRI, fourth ventricle, hydrocephaly, surgical treatment, total resection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gavrillov AG, Odamanov DA, Shugay SV, Abdurahimov FD, Shumovskiy VK. A rare observation of rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle: a clinical case and literature review. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):95-101. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-95-101

Розеткоформирующая глионейрональная опухоль (РГНО) – это редкая, первичная опухоль центральной нервной системы (ЦНС) низкой степени злокачественности. Впервые описана Komori в 2002 году, им были изучены клинические, рентгенологические и гистопатологические особенности 11 случаев РГНО, и предположено, что эти опухоли являются клинкопатологическим образованием смешанных глионейрональных опухолей [1]. Этиология РГНО остается до конца не изученной. Предполагается, что эти опухоли эмбриологически могут развиваться из субependимальной пластинки перивентрикулярного зародышевого матрикса [1,2]. Chakraborti предложил теорию перивентрикулярного происхождения стволовых клеток с последующей их бифенотипической диффе-

ренциацией [2]. В мировой литературе описано 153 случая РГНО, в основном публикации представляют «случай из практики», и лишь в единичных работах анализируются серии наблюдений. Для определения оптимальной тактики лечения и прогнозов заболевания клинические, рентгенологические и иммуногистохимические особенности РГНО изучены недостаточно. Чаще всего РГНО возникает у молодых людей. Соотношение женщин мужчин составляет 2:1 [1]. Наиболее часто эти опухоли локализуются в полости 4-го желудочка, реже в боковом и третьем желудочках шишковидной железы, гипоталамусе, хиазмальной области и спинной мозг [3] (табл. 1).

Клинические проявления РГНО неспецифичны и зависят от локализации опухоли, могут проявлять-

ся головными болями (71%), нарушениями походки (25%), рвотой/тошнотой (24%), нарушениями зрения (21%) и головокружениями (16%). В 13% случаев опухоль была обнаружена как случайная находка [4].

Диагностика

МРТ головного мозга является предпочтительным методом обследования в предоперационной диагностике РГНО [4]. По данным нейровизуализации в 35,5% случаев опухоль может быть солидной, в 17,7% – кистозной, в 46,8% – кистозно-солидной [5]. Характеристика МР сигнала опухоли в T1W1 режиме: гиперинтенсивный – 0,9%, гипointенсивный – 90,5%, изоинтенсивный – 4,3%, гетерогенной интенсивности – 4,3%. В режиме T2W1 гиперинтенсивный сигнал отмечается в 83,9%, изоинтенсивный – 1,8%, гетерогенной интенсивности – 14,3% (табл. 2). На диффузионно-взвешенном изображении (DWI) признаков ограниченной диффузии не обнаруживается [5]. При магнитно-резонансной спектроскопии может отмечаться повышение содержания холина и снижение содержания N-ацетиласпартата [5]. На КТ большинство РГНО представля-

ются гиподенсными (73,3%), кальцификаты в структуре опухоли по данным компьютерной томографии (КТ) могут обнаруживаться в 25% случаев [5].

Лечение

В настоящее время основным видом лечения является хирургическое удаление опухоли. В большинстве случаев эти опухоли расположены в структурах средней линии головного мозга и граничат с важными нейроваскулярными структурами, в виду этого тотальное удаление не всегда возможно [3,6]. Радикальная операция с целью полного удаления опухоли, которая несет высокий риск неврологического дефицита, не является целью. Тотальное удаление предпринимается только в том случае, если существует низкий риск повреждения окружающих структур. Очень часто наблюдается инфильтрация опухолью окружающих структур, что > 45% приводит к неврологическим осложнениям [5]. При локализации опухоли в 4-м желудочке послеоперационный неврологический дефицит отмечается в 50% случаев, наиболее частыми нарушениями являются атаксия и паралич черепных нервов [5]. При анали-

Таблица 1

Варианты локализации РГНО

Table 1

Variants of RGNT localisation

Локализация опухоли	%
4-ый желудочек	38,3%
Червь мозжечка	23,4%
Полушария мозжечка	8%
Пинеальная область	10,6%
3-ий желудочек	8,5%
Водопровод	3,2%
Боковые желудочки	3,7%
Спинной мозг	5,9%
Таламус	2,7%
Супраселлярная область	2,1%
Базальные ганглии	1,1%
Мостомозжечковый угол	1,1%
Ствол	2,7%
Межжелудочковая перегородка	1,1%
Лобная доля	2,7%
Височная доля	1,1%
Теменная доля	0,5%
Хиазма	0,5%

Таблица 2

Сравнительная характеристика нейровизуализационных данных

Table 2

Comparative characteristic of neurovisualisation data

	Гиперинтенсивный сигнал	гипointенсивный сигнал	изоинтенсивный сигнал	гетероинтенсивный сигнал
МРТ T1	0,9%	90,5%	4,3%	-
МРТ T2	83,9%	1,8%	-	14,3%
КТ	69%	14,3%	4,8%	-

зе всех зарегистрированных случаев РГНО тотальное удаление выполнено в 53%, субтотальное удаление – в 28%, частичное удаление в 6%, открытая биопсия – в 3% [6]. Кроме того, в 8% случаев была проведена лучевая терапия, в 3% – химиотерапия [6]. В литературе встречаются полярные мнения о возможном рецидиве опухоли. С. Wilson обнаружил одинаковую частоту рецидива опухоли после тотального или субтотального удаления, наблюдающуюся в 10% случаев [6]. После тотального удаления рецидив наступает через 6,2 лет, при субтотальном – через 2,9 года. Факторами риска прогрессии опухоли могут быть молодой возраст пациента, исключительно солидная структура опухоли, неадекватная резекция опухоли [5]. В 2017 году Yang провел анализ 143 случаев РГНО и обнаружили, что прогрессия опухоли не зависит от тотального или субтотального удаления ($p=0,793$). Автором была показана зависимость прогрессии опухоли от возраста пациентов ($P = 0.005$), и однородности опухоли ($p = 0.031$) [7]. Эффективность химиотерапии и лучевой терапии в качестве первичной или дополнительной терапии остается неясной. Эти методы лечения очень редко применялись для лечения РГНО и, как правило, только в случаях рецидива или диссеминации опухоли. Во всех зарегистрированных случаях применения химиотерапии (3 случая) и химиотерапии лучевая терапия

(9 случаев) при различных сроках наблюдения остатки опухоли оставались стабильными [4].

Гистологическая характеристика

РГНО демонстрирует характерную двухфазную нейроцитарную и глиальную архитектуру [8,9]. Нейроцитарный компонент представлен маленькими однородными нейроцитами, формирующими мелкие розетки с эозинофильными синаптофизин-положительными ядрами и периваскулярные псевдорозетки, расположенные в рыхлом микрокистозном матриксе. Глиальная часть обычно преобладает и имеет сходные черты с пилоидной астроцитомой, но более компактного строения без губчатости и микрокист, могут присутствовать немногочисленные волокна Розенталя, а также эозинофильные зернистые шары [9]. Отсутствие ядерной атипии, митотической активности и некроза, а также низкий индекс пролиферации указывает на доброкачественное биологическое поведение РГНО, тем не менее, могут встречаться участки опухоли с высокой пролиферативной активностью. Индекс пролиферации Ki-67% >5% может наблюдаться в 7,1% опухолей [9]. Молекулярные особенности РГНО до сих пор остаются не изученными. Известен только один случай с мутацией IDH1 [33], один случай слияния с BRAF с KIAA1549 [9], шесть случаев с мутацией PIK3CA [5,9,10], и два случая с мутацией FGFR1 [5].

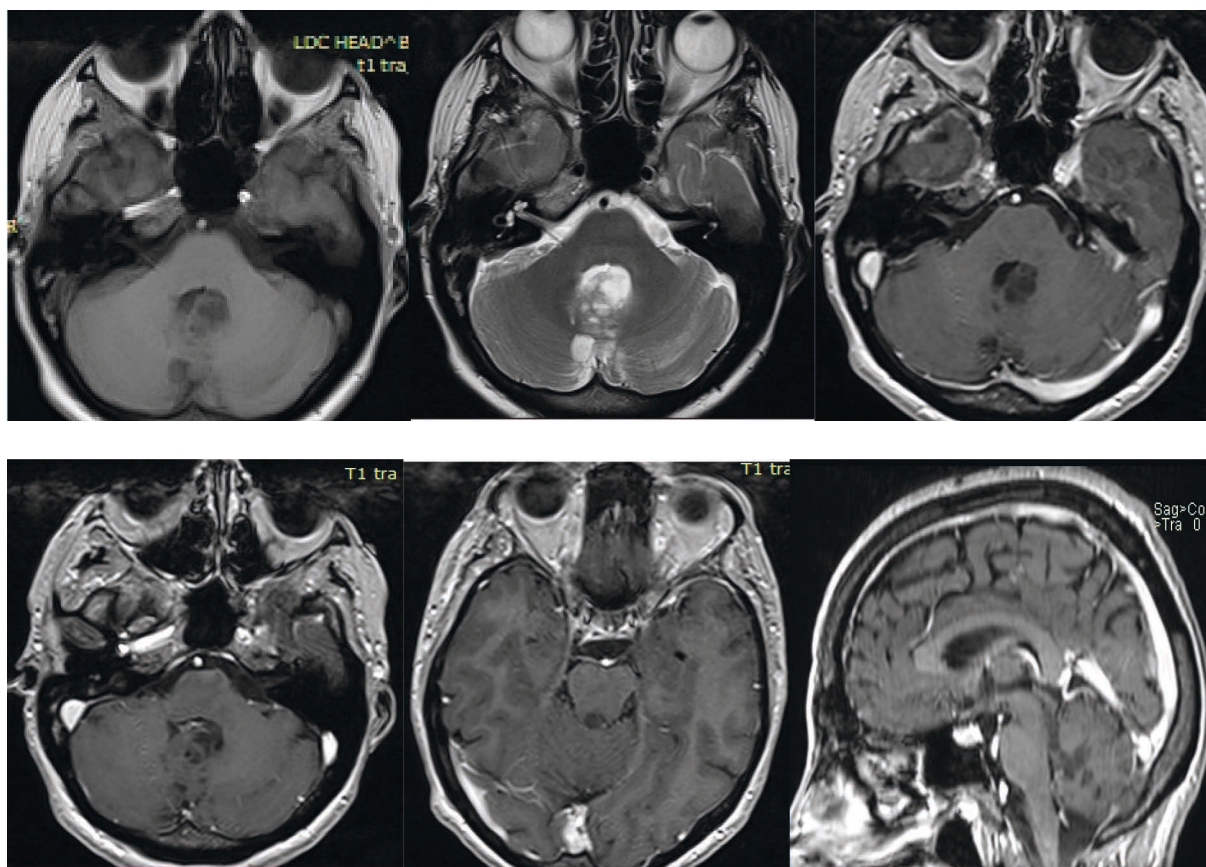


Рисунок 1. МРТ головного мозга до операции: в режиме T1 опухоль выглядит гиперинтенсивной, в режиме T2 – гипointенсивной, в режиме T1 после контрастного усиления – сигнал от нее не усилился.

Figure 1. MRI of the brain before the surgery. The tumour appears hyperintensive in T1 mode and hypointensive in T2 mode with no intensification of the signal after contrast enhancement.

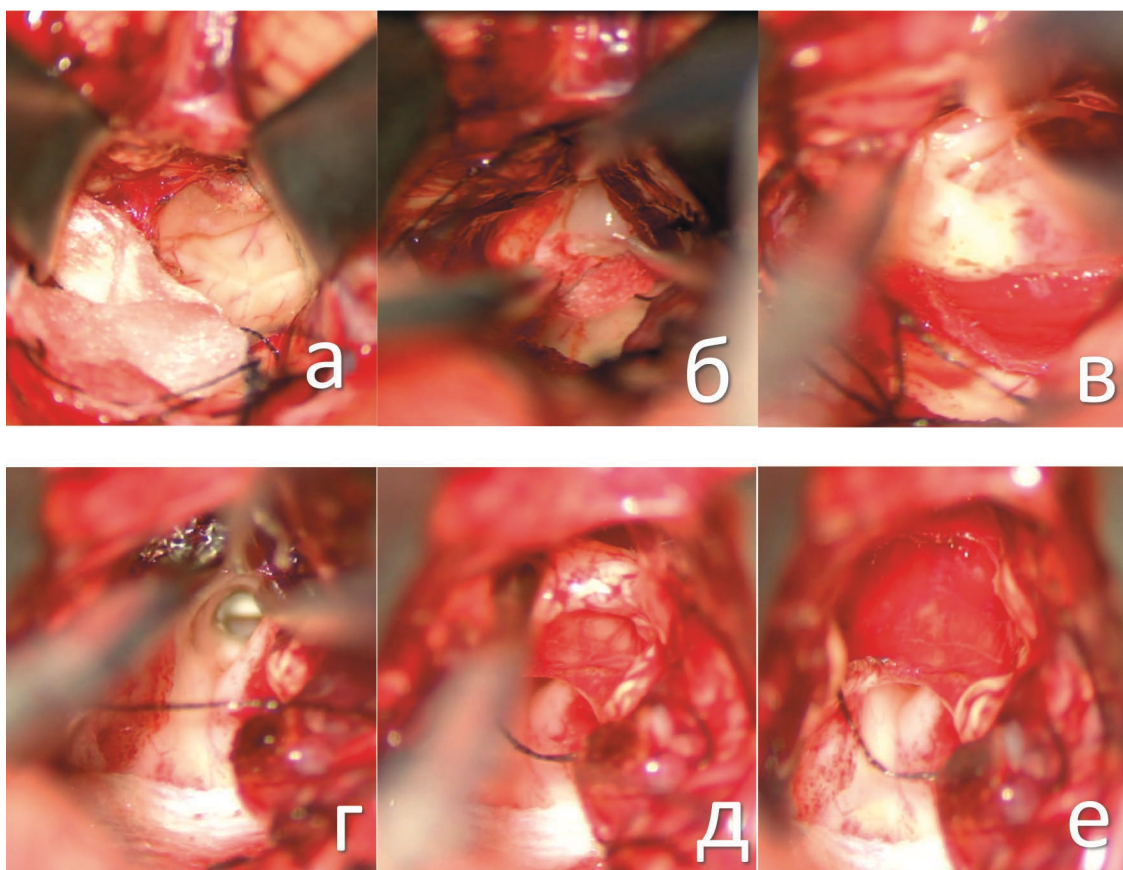


Рисунок 2. Ход оперативного вмешательства у пациентки В.

Рисунок 2а. Вид опухоли.

Рисунок 2б. Уменьшение объема опухоли в полости 4-го желудочка.

Рисунок 2в. Диссекция опухоли от 4-го желудочка.

Рисунок 2г. Удален оральный полюс опухоли, после чего стал виден Сильвиев водопровод.

Рисунок 2д,е. Удаление опухоли в области крыши 4-го желудочка, верхних ножек мозжечка, верхнего паруса.

Figure 2a. Appearance of the tumour.

Figure 2b. Decrease in the lesion size in the cavity of the fourth ventricle.

Figure 2c. Dissection of the tumour in the fourth ventricle.

Figure 2d. The oral pole of the tumour was removed, which made it possible to observe the Sylvian aqueduct.

Figure 2e,f. Resection of the tumour in the area of the roof of the fourth ventricle, superior cerebellar peduncles and the superior medullary velum.

Описание клинического случая

Пациентка В. 48 лет, поступила в нейрохирургическое отделение с жалобами онемение в области носогубного треугольника, эпизоды «жжения» в шейно-затылочной области, которые беспокоят ее последние 3 месяца. При обследовании пациентки в клинической картине выявлены умеренные нарушения статики и походки, болевой синдром в шейно-затылочной области. На МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено диффузное объемное образование 4-го желудочка, распространяющееся на червь мозжечка, Сильвиев водопровод не накапливающее парамагнетик. В T1 режиме опухоль выглядела гиперинтенсивной, в режиме T2 – гипоинтенсивной (рис. 1).

Пациентке выполнена операция по удалению опухоли. В положении «полусидя» произведена срединная субокципитальная краниотомия с резекцией

задней дужки позвонка С1. Твердая мозговая оболочка рассечена Y-образно над гемисферами мозжечка и стволом мозга до позвонка С2 и фиксирована на лигатурах. Вскрыта арахноидальная оболочка большой затылочной цистерны, осуществлен теловелярный доступ. Обнаружена опухоль светло-серого цвета небольшим количеством сосудов на ее поверхности (рис 2а). При нейрофизиологическом мониторинге определено расположение ядер отводящего, лицевого, каудальной группы нервов, а также двигательные проводящие пути. Первым этапом опухоль резецирована в области нижних отделов червя мозжечка. Затем начато выделение и удаление опухоли в области ствола головного мозга (рис. 2б). Установлено, что опухоль дорзально-экзофитная, исходящая из левой половины 4-го желудочка (рис. 2в). После удаления орального полюса опухоли в рану из Сильвиева водо-

провода стал поступать ликвор. В последнюю очередь опухоль удалена в области крыши 4-го желудочка, верхних ножек мозжечка, верхнего паруса (рис. 2г). Затем начато удаление в области крыши 4-го желудочка, после чего стал виден верхний парус (рис. 2 д,е). Осуществлен гемостаз, твердая мозговая оболочка зашита герметично, костный лоскут уложен на место и фиксирован краниофиксами. Рана зашита послойно. При проведении КТ головного мозга пациентки В. на 1-ые сутки после операции выявлены свойственные послеоперационные изменения (рис.3). В неврологическом статусе у пациентки, помимо локального болевого синдрома, наблюдалось усиление мозжечковых нарушений. Гистологическое исследование биоптата – опухоль бифазного строения, где наряду с астроцитарным компонентом, состоящим из биполярных астроцитов с удлинёнными отростками и большим количеством сосудов с утолщёнными (склерозированными и гиалинизированными) стенками, отмечаются фокусы, состоящие из нейроцитарных розеток, имеющих эозинофильные «ядра» (рис.4а.). При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия synaptophysin в нейроцитарных «ядрах» (рис.4б), разрежение экспрессии NF; ИМ Ki67 неравномерен, фокально до 5%.

После операции за пациенткой ведется наблюдение с выполнением контрольных МРТ и неврологических ос-

мотров. На МРТ головного мозга спустя 4 месяца после операции, определяются послеоперационные изменения, а также остаток опухоли (указано стрелкой) в области верхнего червя мозжечка размерами 5х5 мм (рис. 5).

Заключение

Розеткоформирующая глионейронная опухоль 4-го желудочка является довольно редкой и малоизученной патологией. Редкая встречаемость заболевания, отсутствие специфических симптомов делает сложным проведение дифференциального диагноза по клинической картине. Заболевание, как правило, проявляет себя, когда опухоль достигает значительных размеров. В связи с этим удаление опухоли является основным методом лечения. Тотальное удаление опухоли затруднительно и сопровождается возникновением тяжелых послеоперационных неврологических осложнений, преимущественно за счет поражения стволовых структур. Для удаления опухоли выбран малотравматичный срединный субокципитальный доступ, выполнено субтотальное удаление опухоли, чем достигнута декомпрессия ствола мозга и нивелирован риск развития окклюзионной гидроцефалии. Такой подход позволяет сократить риск возникновения стойких глазодвигательных, бульбарных и двигательных нарушений, уменьшить сроки социальной и трудовой реабилитации и сохранить качество жизни пациентов.

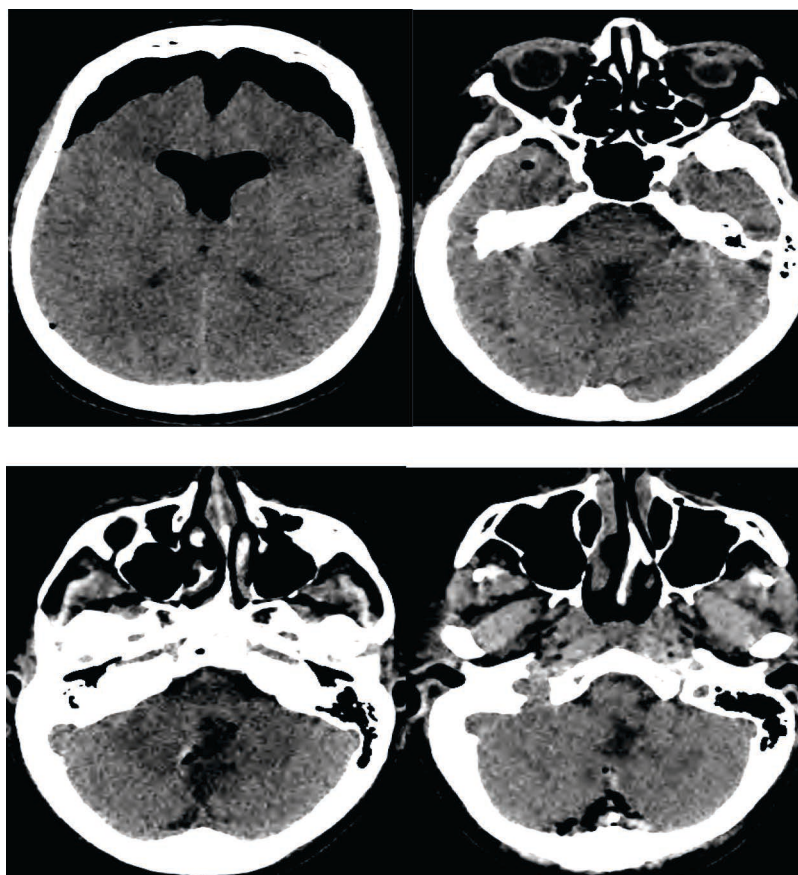


Рисунок 3. КТ головного мозга после операции: пневмоцефалия, характерные послеоперационные изменения.
Figure 3. Brain CT after the surgery: pneumocephalia, characteristic post-operative changes.

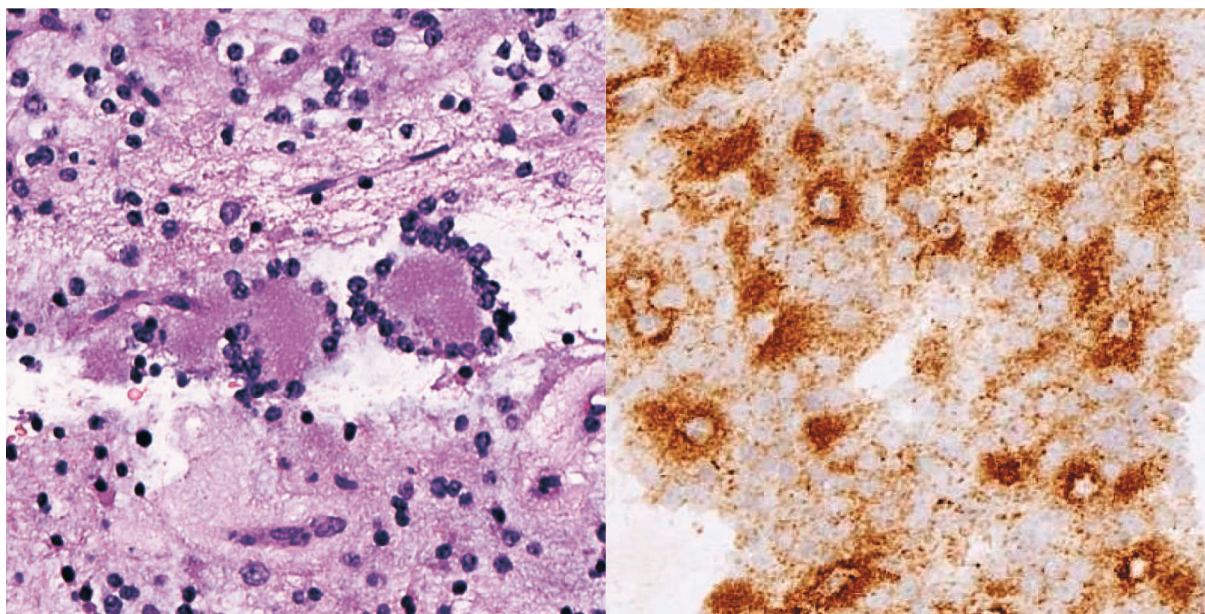


Рисунок 4 (а-б). Гистологический препарат опухоли.
Figure 4. Histological preparation of tumour tissue.

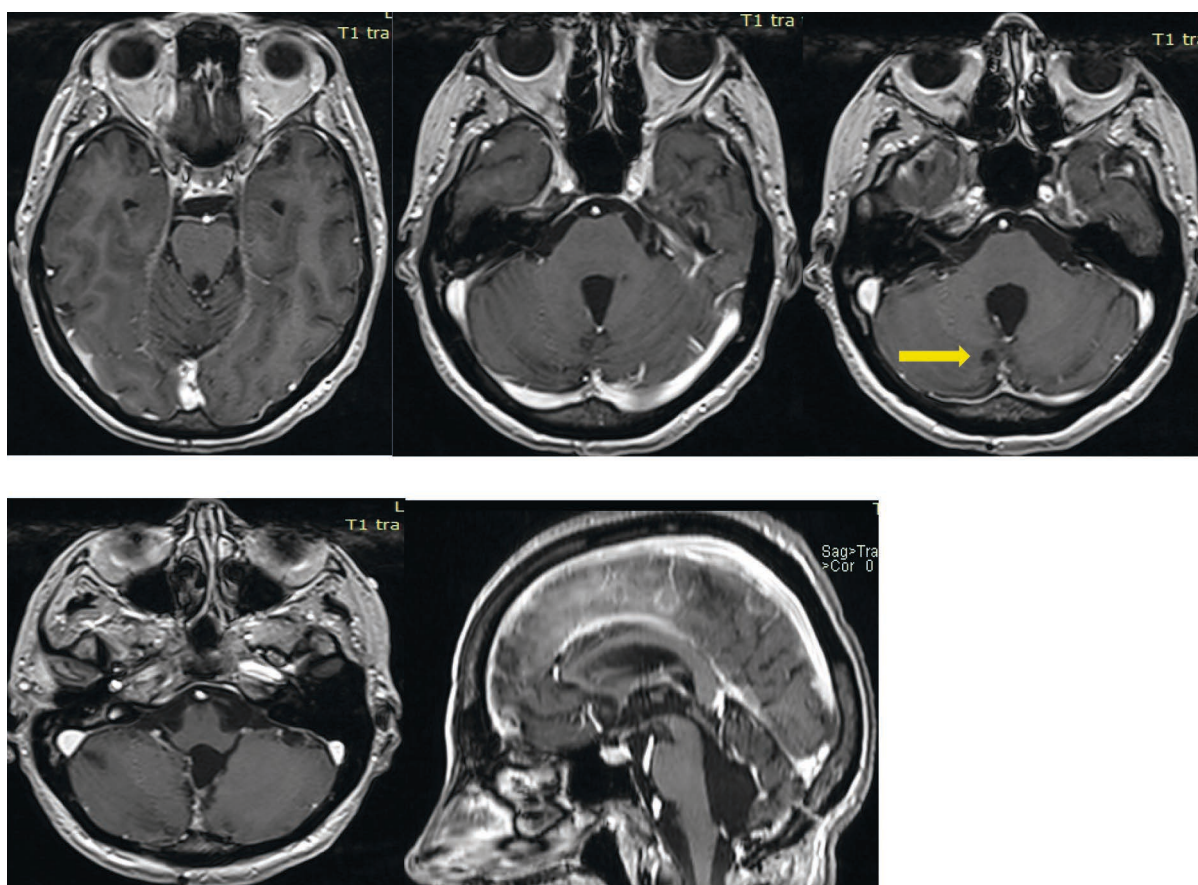


Рисунок 5. МРТ головного мозга через 4 месяца после операции (стрелкой указан остаток опухоли).
Figure 5. Brain MRI four months after the surgery (the arrow points at tumour residue).

Литература / References

1. Komori T, Scheithauer BW, Hirose T. A rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle: infratentorial form of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *The American Journal of Surgical Pathology*. 2002;26(5):582–591.
2. Chakraborti S, Mahadevan A, Govindan A, Bhateja A, Dwarakanath S, Aravinda HR, Phalguni AA, Santosh V, Yasha TC, Rout P, Sampath S, Shankar SK. Rosetteforming glioneuronal tumor -evidence of stem cell origin with biphenotypic differentiation. *Virchows Archiv*. 2012;(461):581-8. DOI:10.1007/s00428-012-1313-0
3. Collin A, Adle-Biasette H, Lecler A. Rosette-forming glioneuronal tumor of spinal cord. *World Neurosurgery*. 2018;(119):242–243.
4. Caleb P Wilson, Arpan R Chakraborty, Panayiotis E Pelargos, Helen H Shi, Camille K Milton, Sarah Sung, Tressie McCoy, Jo Elle Peterson, and Chad A Glenn. Rosette-forming glioneuronal tumor: an illustrative case and a systematic review. *Neuro-Oncology Advances*. 2020;2(1):vdaa116.
5. Chenlong Yang, Jingyi Fang, Guang Li, Shaowu Li, Tingting Ha, Jiangfei Wang, Bao Yang, Jun Yang, Yulun Xu. Histopathological, molecular, clinical and radiological characterization of rosette-forming glioneuronal tumor in the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8(65):109175-109190.
6. Anil K. Mahavadi, Caroline Temmins, Mahesh R. Patel, Harminder Singh. Supratentorial intraventricular rosette-forming glioneuronal tumors – Case report and review of treatment paradigms. *Surgical Neurology International*. 2020;11(138). DOI: 10.25259/SNI_188_2019
7. Yang C, Fang J, Li G, Li S, Ha T, Wang J, Yang B, Yang J, Xu Y. Histopathological, molecular, clinical and radiological characterization of rosetteforming glioneuronal tumor in the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;(8):109175-90.
8. Makita K, Ohta T, Yamamuro S, Yoshimura S, Ochiai Y, Sumi K, Yoshino A, Homma T, Sugitani M. Gene alteration of rosette-forming glioneuronal tumor in a suprasellar lesion. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;(9):6873-81.
9. Bidinotto LT, Scapulatempo-Neto C, Mackay A, de Almeida GC, Scheithauer BW, Berardinelli GN, Torrieri R, Clara CA, Feltrin LT, Viana-Pereira M, Varella-Garcia

M, Jones C, Reis RM. Molecular Profiling of a Rare Rosette-Forming Glioneuronal Tumor Arising in the Spinal Cord. *PLoS One*. 2015; (10): e0137690. DOI:10.1371/journal.pone.0137690

10. Eye P, Cantrell S, Theeler B. PIK3CA mutation in a mixed rosette forming glioneuronal tumor and dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurology*. 2016;86.

Сведения об авторах:

Гаврилов Антон Григорьевич, д.м.н., врач-нейрохирург, Клиническая больница №1 Медси, адрес: Российская Федерация, 143432, Московская область, г. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1, тел: +7(915)1232726, e-mail: Gavrilov.AG@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5244-2404>

Одаманов Джемил Ахметович, врач-нейрохирург, Клиническая больница №1 Медси, адрес: Российская Федерация, 143432, Московская область, г. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1, тел: +7(985)4340669, e-mail: dodamanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3732-6664>

Шугай Светлана Викторовна, врач-патологоанатом, Клиническая больница №1 Медси, адрес: Российская Федерация, 143432, Московская область, г. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1; Российская Федерация, 125047, Москва, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, тел. +7(499)9728684, e-mail: Sshugay@nsi.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8079-8523>

Абдурахимов Фируз Давронович, врач-нейрохирург, Клиническая больница №1 Медси, адрес: Российская Федерация, 143432, Московская область, г. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1, тел: +7(926)8463200, e-mail: Abdurahimov.FD@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8010-7523>

Шумовский Владимир Константинович, руководитель центра нейрохирургии, Клиническая больница №1 Медси, адрес: Российская Федерация, 143432, Московская область, г. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1, тел: +7-915-153-03-34, e-mail: shumovskiy.vk@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5896-2208>

Author information

Anton G. Gavrilov, Dr.Med.Sci., neurosurgeon, Clinical Hospital № 1 Medsi, address: Russian Federation, 143432, Moscow region, Krasnogorsk, pos. Otradnoe, vld. 2, p. 1, Phone: +7-915-123-27-26, e-mail: Gavrilov.AG@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5244-2404>

Dzhemil A. Odamanov, neurosurgeon, Clinical Hospital № 1 Medsi, Address: Russian Federation, 143432, Moscow region, Krasnogorsk, pos. Otradnoe, vld. 2, p. 1; Phone: +7-985-434-06-69, e-mail: dodamanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3732-6664>

Svetlana V. Shugai, pathologist, Clinical Hospital № 1 Medsi, Address: Russian Federation, 143432, Moscow region, Krasnogorsk, pos. Otradnoe, vld. 2, p. 1; National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; Address: 16, 4-ya Tveskaya-Yamskaya Str., Moscow, Russian Federation 125047; Phone: +7 (499) 9728684, e-mail: Sshugay@nsi.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8079-8523>

Firuz D. Abdurakhimov, neurosurgeon, Clinical Hospital № 1 Medsi, Address: Russian Federation, 143432, Moscow region, Krasnogorsk, pos. Otradnoe, vld. 2, p. 1; Phone: +7-926-846-32-00, e-mail: Abdurahimov.FD@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8010-7523>

Vladimir K. Shumovskiy, Head of the Center for Neurosurgery, Clinical Hospital № 1 Medsi, address: Russian Federation, 143432, Moscow region, Krasnogorsk, pos. Otradnoe, vld. 2, p. 1; Phone: +7(915)1530334, e-mail: shumovskiy.vk@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5896-2208>

Дата поступления 04.08.2021

Дата рецензирования 20.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 04 August 2021

Revision Received 20 September 2021

Accepted 29 September 2021

© БАРАКИН А.О., УМНОВА С.Ю.

УДК 616-006.446.3

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-102-106

Клинический случай: ультразвуковая диагностика при врожденном монобластном лейкозе у ребенка первого года

А.О. Баракин^{1,2}, С.Ю. Умнова²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664079, Российская Федерация

²Иркутская областная детская клиническая больница, Иркутск 664022, Российская Федерация

Резюме. Врожденный лейкоз – чрезвычайно редкое заболевание, которое регистрируется у 4,3-8,6 детей из миллиона новорожденных. Врожденный лейкоз обычно регистрируется у детей первых дней или первых 3 месяцев жизни. Заболевание характеризуется быстрым развитием клинической картины, нередко молниеносными клиническими проявлениями, агрессивным развитием заболевания, при котором не наблюдается спонтанной ремиссии. В описанном клиническом наблюдении представлены изменения, выявленные при ультразвуковом исследовании у ребенка 10 месяцев с врожденным монобластным лейкозом с быстрым и агрессивным характером его течения. Рассмотрены основные варианты дифференциальной диагностики, сходные ультразвуковые феномены при исследовании.

Ключевые слова: монобластный лейкоз, ультразвуковое исследование, дети, врожденный, лимфоузлы, острый.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Баракин АО, Умнова СЮ. Клинический случай: ультразвуковая диагностика при врожденном монобластном лейкозе у ребенка первого года. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):102-106. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-102-106

A clinical case: ultrasound imaging in congenital monoblastic leucosis in a 10-month old child

A.O. Barakin^{1,2}, S.Yu. Umnova²

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk 664079, Russian Federation

²Irkutsk State Regional Child Clinical Hospital, Irkutsk 664022, Russian Federation

Abstract. Congenital leucosis is an extremely rare disease registered in 4.3-8.6 children among 1,000,000 newborns. Congenital leucosis is usually registered in children during 3 first days or 3 initial months of life. The disease is characterised by rapid clinical progression, oftentimes fulminant clinical manifestations and aggressive development. The clinical case described presents the changes revealed via ultrasound imaging of a 10-months-old child with congenital leucosis with rapid and aggressive progression.

Key words: monoblastic leucemia, ultrasound, child, congenital, lymph nodes, acute.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Barakin AO, Umnova SYu. A clinical case: ultrasound imaging in congenital monoblastic leucosis in a 10-month old child. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):102-106. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-102-106

Введение

Врожденный лейкоз – чрезвычайно редкое заболевание, которое регистрируется у 4,3-8,6 детей из миллиона новорожденных. В отечественной и зарубежной литературе описано более 200 случаев врожденного лейкоза [1,2].

Врожденный лейкоз обычно регистрируется у детей первых дней или первых 3 месяцев жизни и встречается в форме миелобластного, миеломонобластного, плазмобластного и лимфобластного лейкоза. Возрастные особенности манифестации заболевания обусловлены пролиферацией лимфоидной ткани на этапах становления иммунитета [3,4].

Врожденный лейкоз характеризуется быстрым развитием клинической картины, нередко молниеносными клиническими проявлениями, агрессивным развитием заболевания, при котором не наблюдается спонтанной ремиссии [5,6]. В развитии такого ва-

рианта лейкоза придается значение химерному гену TEL/AML, формирующемуся внутриутробно в результате спонтанных ошибок в процессе репликации ДНК [7].

Трудность диагностики данной патологии определяется ее схожестью с рядом других заболеваний неонатального периода, таких как сепсис, цитомегаловирусная инфекция, врожденный гепатит, эритробластоз и др. Для этих заболеваний также характерны гепато- и спленомегалия; при цитомегаловирусной инфекции и сепсисе наблюдаются кожно-геморрагический синдром, тромбоцитопения и лейкоэмические реакции, что может затруднять диагностику врожденного лейкоза.

Лейкоз у младенцев обычно характеризуется лейкоцитозом. Врожденный лейкоз проявляется обычно пролиферацией незрелых лейкоцитов, инфильтрирующих негемопоэтические ткани. При ультразвуковом

исследовании выявляются находки, позволяющие предположить лимфопролиферативный процесс, имеющий локальные особенности.

В описанном клиническом наблюдении представлены изменения, выявленные при ультразвуковом исследовании у ребенка 10 месяцев с врожденным монобластным лейкозом с быстрым и агрессивным характером его течения. Родители ребёнка не возражали против публикации.

Описание клинического случая

Мальчик Г. С. поступил в ГБУЗ ИГОДКБ 14 апреля 2021 года, возраст на момент поступления – 10 месяцев. Родился от третьей беременности, протекавшей без особенностей, роды срочные. Вес при рождении 3130 г., рост 53 см. В роддоме привит БЦЖ, против гепатита В, вторая вакцинация от гепатита в 1 месяц; другие прививки не ставились (из-за ограничений, вызванных COVID-19, мама в поликлинику не обращалась). Детскими инфекциями не болел. В августе 2020 года – ОРВИ и пневмония, лечение в стационаре. Со слов матери – отмечались неуточненные аллергические реакции по типу крапивницы на инфузионные растворы. Других аллергических реакций не отмечалось. Из семейного анамнеза – у деда по материнской линии глиобластома в 2017 году; у матери в 2018 году оперативное лечение рака щитовидной железы.

В конце марта 2021 года заболел ОРВИ с подъемом температуры до 39,8С, мама отметила беспокойство, вялость, снижение аппетита. При рентгенографии грудной клетки 07.04.2021 – двусторонняя пневмония. Педиатром по месту жительства назначен панцеф, нурофен, вибуркол состояние ребенка не улучшалось. В ОАК от 07.04.2021: лейкоцитов - $4,29 \times 10^9$, эритроцитов $3,79 \times 10^{12}$, Hb 111 г/л, Tr - 140×10^9 , нейтрофилов - 5%, лимфоцитов - 92 %, моноцитов - 3%. СОЭ 3 мм/ч. 10 апреля мама отметила увеличение шейных лимфоузлов, 14 апреля самостоятельно обратились к челюстно-лицевому хирургу, при проведении осмотра заподозрен лимфопролиферативный процесс. При повторном ОАК: эритроцитов $3,2 \times 10^{12}$, Hb - 102 г/л, Tr - 84 тыс., лейкоцитов $4,2 \times 10^9$, в формуле крови лимфоцитоз 85%, сегментоядерных клеток - 2%, атипичные клетки - 2, миелоциты, СОЭ 2 мм/ч. Ребенок направлен в ИГОДКБ для уточнения диагноза и проведения лечения.

При поступлении – общее состояние тяжелое, обусловленное интоксикацией на фоне основного заболевания, дыхательной недостаточностью. Кожные покровы восковидные, бледные, с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Периорбитальный экхимоз слева $1,5 \times 2,0$ см, сине-багровый; экхимоз на левой пятке, желтоватого цвета. Кровоизлияние в ротовой полости слева в области моляра. При пальпации – множественные лимфатические узлы: шейные

справа до 0,8-1,0 см, подчелюстной слева до 2,0 см, плотный, неподвижный, в области угла нижней челюсти вколоченный конгломерат лимфоузлов до 3,0-3,5 см, подмышечные и паховые до 0,5-1,0 см, плотно-эластичные эластичные, безболезненные, подвижные. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 170 в мин., АД 95/58 мм рт.ст. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры. ЧД 60 в мин. SpO₂ 93%.

В общем анализе крови эритроциты $2,93 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 80 г/л, гематокрит 25,3%, тромбоциты 79×10^9 /л, лейкоциты $2,16 \times 10^9$ /л, в формуле крови - лимфоцитоз до 85%, бластные клетки 2%, СОЭ 2 мм/ч

При рентгенографии грудной клетки в прямой проекции в день поступления - двусторонние интерстициальные изменения легких.

В приемном покое выполнялось ультразвуковое исследование брюшной полости, мочевыделительной системы, плевральных полостей, лимфоузлов, нейросонография.

При УЗИ брюшной полости обращало внимание увеличение размеров поджелудочной железы: головка до 1,7 см, тело до 1,6 см, хвост до 2,3 см; контуры железы – крупноволнистые, структура неоднородная по всему объему за счет множественных гипоехогенных участков, преимущественно в области хвоста (рис. 1). В 4 сегменте печени лоцирован гипоехогенный участок до 0,5 см в диаметре, с нечеткими контурами; при ЦДК кровотоков в нем не усилен.

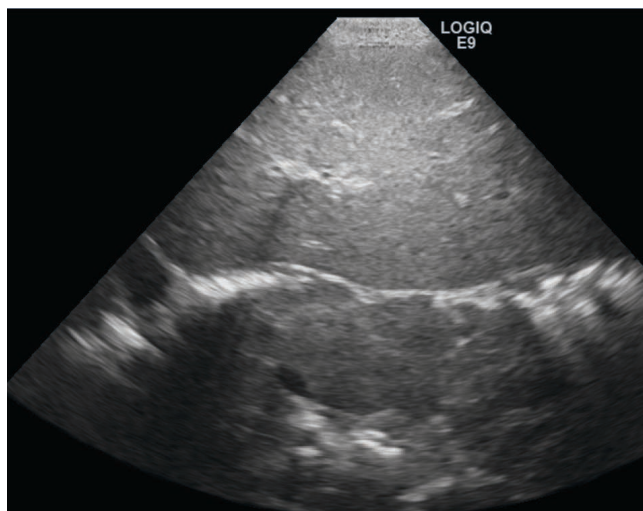


Рисунок 1. Увеличенная гипоехогенная поджелудочная железа.

Figure 1. Enlarged hypoechogenic pancreas.

Печень выходит из-под реберной дуги на 3 см, КВР 9,9 см. Селезенка увеличена до $7,1 \times 2,9$ см, визуализируются множественные гипоехогенные преимущественно округлые лимфоузлы в забрюшинном пространстве, дифференцировка слоев нарушена (рис.

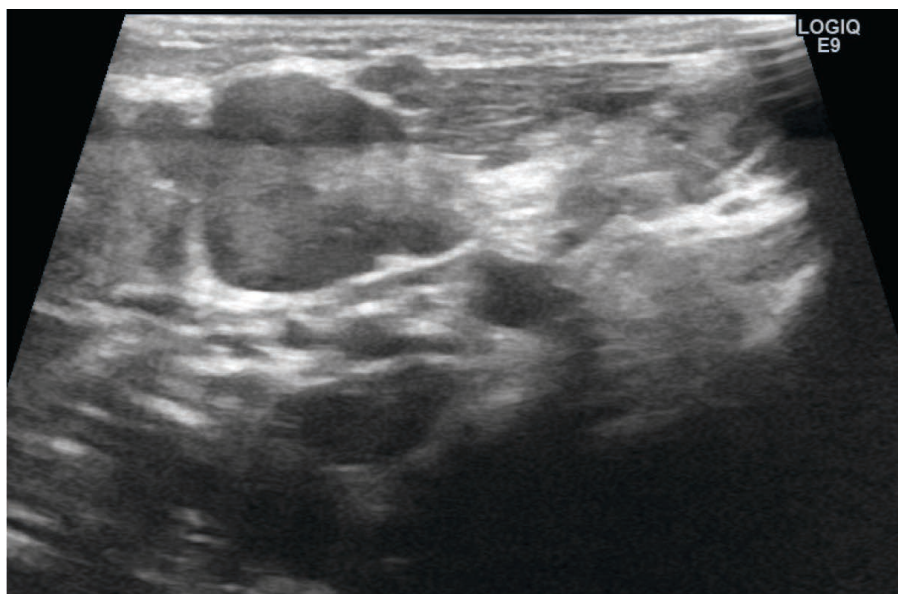


Рисунок 2. Увеличенные лимфоузлы с нарушенной дифференцировкой слоёв.
Figure 2. Enlarged lymph nodes with compromised layer differentiation.

2). Почки увеличены в размерах (правая до 9,2*3,9 см, левая до 8,9*4,2 см), дифференцировка слоев затруднена, общая эхогенность снижена.

Стоит обратить внимание, что более качественная визуализация лимфоузлов и измененной паренхимы была возможна только при использовании линейных высокочастотных узкоапертурных датчиков; так, например, при использовании конвексных датчиков оценить дифференцировку структур лимфоузлов не представлялось возможным.

При проведении обзорной нейросонографии обращали на себя внимание множественные тонкостенные костные образования на черепе, деформирующие наружную костную пластинку (рис. 3). Шейные

лимфоузлы – множественные, в том числе округлой формы, с нарушением дифференцировки слоев. Для исследования костных изменений и шейных лимфоузлов также применялись высокочастотные узкоапертурные датчики (в том числе т.н. «клюшки») частотой от 11 до 18 МГц.

В правой плевральной полости – минимальное количество жидкости, расхождение листков до 0,3 см. В проекции надпочечников дополнительных образований методом УЗИ не регистрировалось.

По результатам исследований выставлен предварительный диагноз «острый лейкоз, острый период», дифференциальный диагноз проводился с нейробластомой, лимфомой, метастатическим поражением

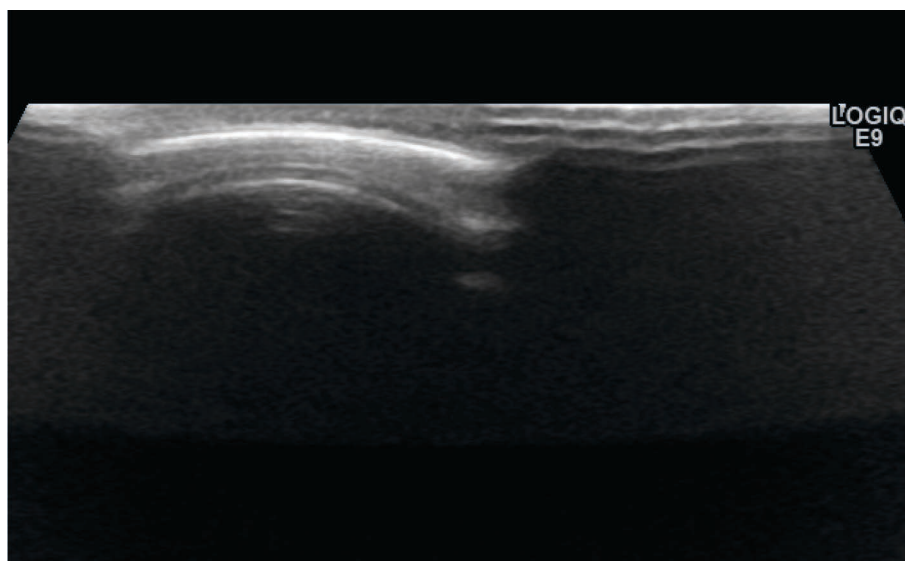


Рисунок 3. Деформация костной пластинки.
Figure 3. Bone plate deformation.

костного мозга. По тяжести состояния ребенок переведен в отделение реанимации.

Было проведено МКТГ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости: выраженная шейная лимфоаденопатия, картина двусторонних очагово-инфильтративных изменений в легких (лейкемическая инфильтрация?), умеренная гепатоспленомегалия, значительное увеличение обеих почек.

Была выполнена костномозговая пункция; в костном мозге бластных клеток 71,6%, крупные с обильной цитоплазмой разной степени базофилии, образующей псевдоподии. Ядра крупные, разнообразной формы с 1-3 нуклеолами. Встречаются бластные клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Гранулоцитарный росток представлен единичными клетками. Эритроидный росток сохранен, тип кроветворения нормобластический. Мегакариоцитарный росток качественно и количественно сохранен. Цитохимия: PAS-реакция диффузная, пероксидаза положительная в 4%, фосфолипиды – положительная реакция в 1%. HCE 17 нг/мл.

Иммунофенотипирование (15.04.2021, выполнено в НМИ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): иммунофенотип опухолевых популяций: CD2+ CD4+ CD11a+ CD11b+ CD15+ CD33+ CD38+ CD45+ CD56+ CD64+ CD99+ CD117+ CD123+ CD371+ HLA-DR+ NG2+ Lysozyme+. Заключение: в образце костного мозга выявляется популяция бластных клеток в количестве 10,0% с aberrантным миелоидным иммунофенотипом коэкспрессией CD2, CD56, NG2. Заключение: данный иммунофенотип соответствует миелобластному лейкозу, монобластному варианту (M5в). Учитывая особенности иммунофенотипа возможно наличие t(9;11).

При исследовании методом FISH обнаружена перестройка гена MLL в 10% ядер. При исследовании методом FISH обнаружена t(9;11) в 2-х из 200 ядер. При исследовании методом FISH перестроек гена CBFB (inv(16)), t(15;17) не обнаружено.

При исследовании методом ПЦР в режиме реального времени обнаружена экспрессия химерного гена KMT2A-MLLT3. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру.

Исследование ликвора от 14 апреля 2021 года – в анализе ликвора – белок 0,4 г/л, цитоз 328/3 (75% бластных клеток). Что подтвердило наличие у ребенка лейкемическое поражение ЦНС (нейролейкоз).

По тяжести состояния ребенок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. В связи с выраженной дыхательной недостаточностью переведен на ИВЛ, медицинскую седацию.

Начата индукционная химиотерапия (под защитой антибактериальной терапии) по протоколу AML-

BFM-98 на S поверхности тела 0,4 м² (коррекция доз на 30% по возрасту): цитозар 100 мг/м² – 30% = 25 мг в сутки постоянной инфузией в течение 48 часов; далее цитозар 100 мг/м² – 30% = 25 мг за 1 час каждые 12 час с 3-го дня терапии, сопроводительная инфузионная терапия 1200 мл/сут на фоне непрерывного введения лазикса под контролем диуреза.

За время наблюдения в реанимации – состояние ребенка крайне тяжелое с прогрессивной отрицательной динамикой, несмотря на проводимую интенсивную терапию, кардиотоническую поддержку, ИВЛ (100% кислородом), на четвертые сутки пребывания в стационаре наступил летальный исход.

На аутопсии – острый миелобластный лейкоз с генерализованным поражением лимфатических узлов, внутренних органов (легких, печени, селезенки, сердца, почек, поджелудочной железы, желудка, кишечника, слюнных желез, мягкой мозговой оболочки).

Таким образом, при ультразвуковом исследовании были выявлены признаки лимфоидной (лейкемической?) инфильтрации паренхиматозных органов, наиболее выраженные изменения регистрировались в поджелудочной железе, а также лимфоузлах различной локализации. Тем не менее, ультразвуковых изменений, которые часто наблюдаются при инфильтрации пульпы селезенки, как характерный признак лимфопролиферативных заболеваний [3,4], у пациента с врожденным лейкозом не регистрировалось. Такие изменения, как увеличение размеров паренхиматозных органов, наличие небольшого выпота в полостях, часто встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях [3,5], однако недостаточно специфичны и могут быть зарегистрированы, например, при системном воспалительном ответе или выраженных обменных нарушениях. Необходима дифференциальная диагностика с миелоидной саркомой [8], с целью которой рекомендуется тестирование на inv(16) CBFB/MYH11.

Для врожденного миелолейкоза характерны: высокий лейкоцитоз, гепатомегалия и спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, генерализация процесса с поражением половых желёз, матки, поджелудочной железы, кожи, желудочно-кишечного тракта. В нашем наблюдении отмечалась лейкемическая инфильтрация вокруг пупочной вены и по ходу портального тракта в виде беловато-желтоватых муфт и полос, видимых невооруженным глазом. Опухолевые инфильтраты встречаются, кроме того, в желудке, в почках. До настоящего времени не удалось установить точной этиологической связи между врожденным лейкозом ребенка и патологией матери.

Ультразвуковые методы диагностики имеют вспомогательное значение при лимфопролиферативных заболеваниях, позволяют уточнить степень и объем

вовлечения органов и систем в процесс. Также ультразвуковое исследование позволяет если и не исключить, то с высокой вероятностью снизить акцент на наличие у пациента таких заболеваний, как объемные образования определенной локализации (надпочечники, наружные/внутренние гениталии и др).

Изменения, выявляемые при УЗИ, соответствуют инфильтрированным лимфоидной тканью участкам паренхиматозных органов, в том числе паренхимы лимфоузлов. Использование высокочастотных узкоапертурных датчиков у детей значительно повышает информативность исследования. Представленный случай вызывает интерес в том числе из-за клинических и лабораторных особенностей течения заболевания, скорости его развития и ранним неблагоприятным исходом.

Литература / References

1. Hafiz MG, Khaleque MA. Congenital Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation in a One Month Old Boy. *Pediatrics and Therapeutics*. 2014;(4):204.
2. Богадельников ИВ, Усова СВ, Дябина ТА, Четветко СТ, Вяльцева ЮВ. Случай острого лейкоза у ребенка раннего возраста. *Здоровье ребенка*. 2013;2(45):121-127. [Bogadelnikov IV, Usova SV, Dyabina TA, Chetvetko ST., Vyaltseva YuV. A case of acute leukemia in a young child. *Zdorovie Rebenka* 2013; 2(45): 121-127. (In Russian)]
3. Масчан МА, Маякова НВ. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология*. 2006;1(2):50-63. [Maschan MA, Majakova NV. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Oncogematology*. 2006;1(2):50-63 (In Russian)]
4. Паина ОВ, Семенова ЕВ, Маркова ИВ, Зубаровская ЛС, Афанасьев БВ. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей 1 года. *Российский журнал Детской гематологии и Онкологии*. 2019;6(2):11-19. [Paina OV, Semenova EV, Markova IS, Zubarovskaya LS, Afanasyev Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. *Russian Journal of Children Hematology and*

Oncology 2019;6(2):11-19 (In Russian)]

5. Brethon B, Cave H, Fahd M, Baruchel A. Infant acute leukemia. *Bulletin du Cancer*. 2016;103(3):299-311. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.11.009
6. Chowdhury T, Brady HJ. Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2008;40(2):192-199. DOI: 10.1002/pbc.24131
7. Габитова НХ, Жданова СИ, Черезова ИН, Немировская ЕМ, Клетенкова ГР, Черных МС. Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):204-208. [Gabitova NH, Zhdanova SI, Cherezova IN, Nemirovskaja EM, Kletenkova GR, Chernykh MS. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):204-208. (In Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208
8. Arber D. Acute Myeloid Leukemia. In: Tracy G, Arber D. *Atlas of Bone Marrow Pathology*. Berlin: Springer ; 2018:173-191

Сведения об авторах

Баракин Александр Олегович, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, Юбилейный микрорайон, 100 к.4; врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики, Иркутская областная детская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, ул. Гагарина, д.4; тел.: 8(3952)728771 (доб.185); e-mail: pacemaker@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1767-811X>

Умнова Светлана Юрьевна, врач-детский онколог онкологического отделения Иркутской областной детской клинической больницы; адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, ул. Гагарина, д.4; тел.: 8(3952)728771 (доб.169); e-mail: svetum.63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-6280>

Author information

Alexander O. Barakin, Assistant of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education: address: 664079 Irkutsk Jubileiny district, 100 b.4; sonographer of Functional Department in Irkutsk State Regional Child Clinical Hospital; Phone: 89501324709, e-mail pacemaker@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1767-811X>

Svetlana Yu. Umnova, pediatric oncologist of Oncology Department in Irkutsk State Regional Child Clinical Hospital; Phone: 8(3952)728771 (add.169); e-mail: svetum.63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-6280>

Дата поступления 13.07.2021

Дата рецензирования 21.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 13 July 2021

Revision Received 21 September 2021

Accepted 29 September 2021

© ВОЛКОВ А. Е., РЫМАСHEВСКИЙ А. Н., ВОЛОШИН В. В., ФОМЕНКО О. А., РЫМАСHEВСКИЙ М. А., КЕЛЛЕР О. В., БАТАЛОВА Я. Е.

УДК 618.38:616.13/14-005.6

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-107-110

Артерио-венозный тромбоз пуповины с позитивным исходом

А.Е. Волков¹, А.Н. Рымашевский¹, В.В. Волошин¹, О.А. Фоменко², М.А. Рымашевский¹, О.В. Келлер¹, Я.Е. Баталова¹¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону 344022, Российская Федерация²МБУЗ «Городская больница № 20», Ростов-на-Дону 344091, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен случай диагностики артерио-венозного тромбоза пуповины. В 36+4 недель в просвете вены пуповины были обнаружены эхогенные пристеночные включения округло-овоидной формы и фрагментарное повышение эхогенности стенки вены. Через сутки через естественные родовые пути родился живой недоношенный мальчик с оценкой по Апгар 6-7 баллов, весом 2280 гр. При гистологическом исследовании послеродового плаценты идентифицирован артерио-венозный тромбоз в сочетании с кавернозной гемангиомой пуповины.

Ключевые слова: пуповина, патология, артерио-венозный тромбоз, кавернозная гемангиома, ультразвуковая диагностика, исход.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Волков АЕ, Рымашевский АН, Волошин ВВ, Фоменко ОА, Рымашевский МА, Келлер ОВ, Баталова ЯЕ. Артерио-венозный тромбоз пуповины с позитивным исходом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):107-110. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-107-110

Arteriovenous thrombosis of the umbilical cord with a positive outcome

A.E. Volkov¹, A.N. Rymashevsky¹, V.V. Voloshin¹, O.A. Fomenko², M.A. Rymashevsky¹, O.V. Keller¹, Ya.E. Batalova¹¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation²City Hospital № 20, Rostov-on-Don 344091, Russia, Russian Federation

Abstract. The article presents a case of diagnostics of arteriovenous thrombosis of the umbilical cord. At the gestational age of 36+4, ovoid echogenic parietal inclusions in the umbilical vein lumen and fragmented increase in the venous wall echogenicity were detected. One day later, a healthy preterm male child was born through natural delivery with the Apgar score of 6-7 and weight of 2280g. Histological analysis of placenta identified arteriovenous thrombosis combined with cavernous haemangioma of the umbilical cord.

Key words: umbilical cord, pathology, arteriovenous thrombosis, cavernous haemangioma, ultrasound diagnostics, outcome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Volkov AE, Rymashevsky AN, Voloshin VV, Fomenko OA, Rymashevsky MA, Keller OV, Batalova YE. Arteriovenous thrombosis of the umbilical cord with a positive outcome. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):107-110. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-107-110

Тромбоз сосудов пуповины (ТСП) - редкое явление, сопровождаемое высокой частотой перинатальной летальности [1, 2]. Частота ТСП составляет от 1:1300 до 1:1500 родов и 1:1000 перинатальных потерь [3]. L. Avagliano et al. сообщают о частоте ТСП в соотношении 1:10 аутопсий, что в 90 раз выше [3], чем в соотношении 1:938, о котором сообщалось ранее.

ТСП возможен в различных вариантах. Только пупочная вена вовлекается в патологический процесс в 43,7% случаев, пупочная вена и обе пупочные артерии - в 28,1% случаев, вена и одна артерия пуповины - в 15,6%, только одна артерия - в 6,2% и обе артерии - в 6,2% случаев. Соответственно, вена пуповины является чаще всего тромбируемым сосудом (87,5%), в то время как пупочная вена и одна или обе артерии одновременно были вовлечены в патологический процесс менее чем в 50% случаев [3].

подавляющее большинство из описанных в литературе клинических случаев ТСП завершились перинатальной смертностью [1-3]. В меньшем количестве наблюдений перинатальный исход оказался благо-

приятным [4-7], в связи с чем, представляем описание собственного наблюдения ТСП, завершившегося позитивно.

Клинический случай

Повторнородящая Д., 35 лет. В анамнезе 2 родов в срок здоровыми детьми, 2 искусственных аборта. Курит на протяжении 15 лет, до пачки сигарет в сутки. Соматическими заболеваниями не страдает. На диспансерном учёте по беременности с 26 недель. Скрининговую эхографию в регламентные сроки не проходила. Мужу 43 года, со слов - здоров.

В 27 недель с диагнозом «угрожающие преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), многоводие» находилась на стационарном лечении. Получала токолитическую терапию в сочетании с кортикостероидной профилактикой респираторного дистресс синдрома. От хирургической коррекции ИЦН отказалась.

В 32 недели гестации при УЗИ сделано заключение об асимметричной форме задержки роста плода. За время диспансерного наблюдения отклонений в данных клинико-лабораторных исследований крови и

мочи не было. Артериальное давление выше 110 / 70 мм. рт. ст. не поднималось.

В сроке 36⁺⁴ недель с диагнозом «угрожающие преждевременные роды, ИЦН, многоводие» была госпитализирована в акушерский стационар 3 уровня. Ультразвуковое исследование в родильном доме проводилось на аппарате Philips Epiq 7.

При эхографии в день поступления в стационар при осмотре пуповины было выявлено фрагментарное повышение эхогенности стенок её вены, в просвете которой пристеночно визуализировались фиксированные повышенной эхогенности включения неправильной формы 6 x 3 x 2 мм (рис. 1), расценённые как тромбы. По данным доплерометрии, нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод не было, при кардиотокографии (КТГ) есть был зарегистрирован реактивный тип кривой.

Учитывая потенциально высокий риск внутриутробной гибели плода на фоне ТСП, было рекомендовано экстренное абдоминальное родоразрешение, от которого пациентка отказалась. Через 15 часов после осмотра на фоне родового излития околоплодных вод спонтанно началась родовая деятельность. В родах проводился непрерывный КТГ мониторинг. В итоге через естественные родовые пути родился живой недоношенный мальчик массой 2280 грамм, длиной 49 см с оценкой по Апгар 7/7 баллов.

Плацента была обычной формы, вес – 410 гр., плацентарно-плодовый коэффициент составил 0,12 (гипоплазия). Длина пуповина – 65 см, толщины – 1,4 см,

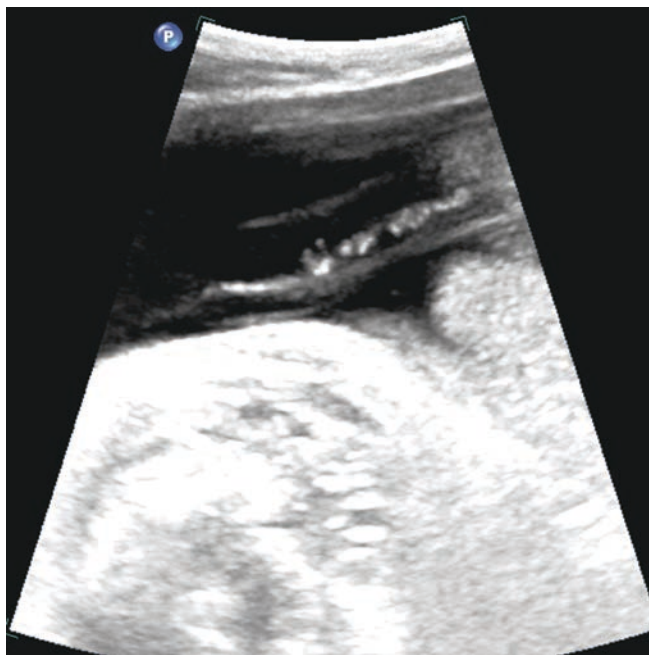


Рисунок 1. Эхограмма пуповины с тромбозом сосудов, в просвете вены – тромбы.

Figure 1. Echogram of the umbilical cord with thrombosis, thrombi in the vein lumen.



Рисунок 2. Пуповина с тромбозом сосудов, макропрепарат.

Figure 2. The umbilical cord with thrombosis, macropreparation.

отмечались признаки локального тромбоза (рис. 2). Прикрепление пуповины к плаценте – центральное, количество сосудов – три (две артерии, одна вена). Вектор закручивания – левый, индекс извитости пуповины – 0,23 (норма).

Состояние средней степени тяжести ребёнка было обусловлено гипорефлексией, снижением мышечного тонуса. Вес его соответствовал критерию по T.R. Fenton «новорождённый маловесный к сроку гестации». Показатели клинко-лабораторного обследования ребёнка соответствовали нормативам. Грудное вскармливание с 1 суток. В удовлетворительном состоянии на 6 сутки ребёнок был выписан домой. Развитие ребёнка в течение 12 месяцев соответствует возрастному нормативу.

При гистологическом исследовании плаценты выявлены: патологическая незрелость, диссоциированное развитие котиледонов и признаки хронической субкомпенсированной фетоплацентарной недостаточности.

На расстоянии 27 см от корня на протяжении 5,0 см пуповина имела багровый цвет, обусловленный обширным кровоизлиянием и тромбозом сосудов (вены и одной артерии). При гистологическом исследовании этой зоны выявлены обтурирующие просвет сосудов тромбы (рис. 3). Кроме этого, в стенке вены обнаружены «свежие» разрыв и расслоение слоев стенки. Вне зоны тромбоза вены обнаружена дисплазия её стенки: местами отмечалось истончение и практически отсутствие мышечной оболочки, местами мышечная оболочка была гипертрофирована, хаотично расположенные гладкомышечные клетки были увеличены в размерах. Рядом с тромбированными сосудами была выявлена кавернозная гемангиома.

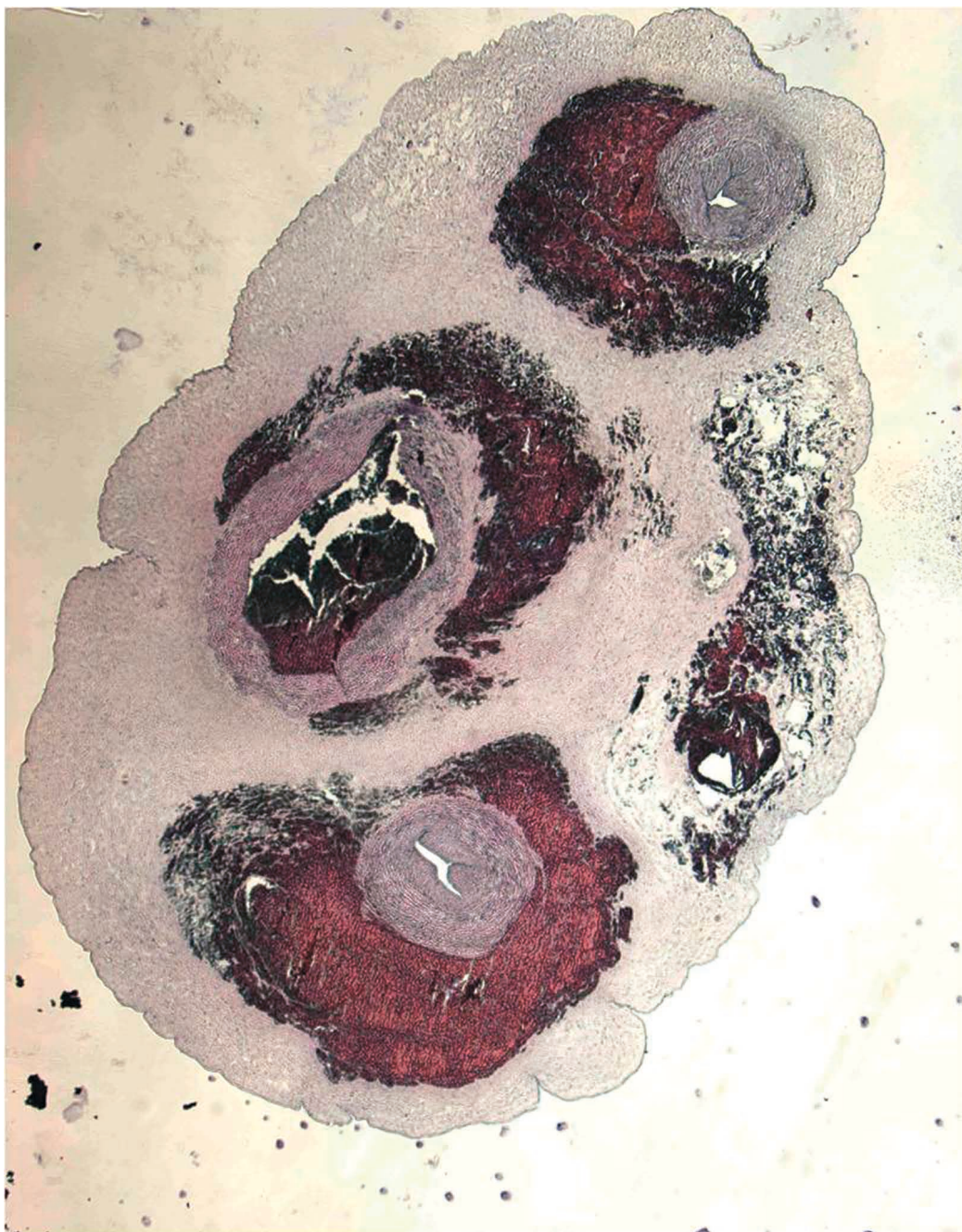


Рисунок 3. Пуповина с тромбозом сосудов, микропрепарат (описание в тексте), окраска гематоксилином–эозином, $\times 12,5$. 3.

Figure 3. The umbilical cord with thrombosis, micropreparation (described in the text), H and E staining, $\times 12.5$.

ТСП – явление редкое, имеющее не до конца определённое клиническое значение, при котором возможны весьма как грозные осложнения от перинатальной заболеваемости вплоть до смертности, так и благоприятные исходы. В настоящее время остаются не окончательно разработанными критерии оценки тяжести состояния, степени окклюзии сосудов и её потенциального влияния на плод. Отсутствует единое мнение об оптимальных сроках и способах родоразрешения при ТСП. Обозначенные

вопросы требуют дальнейшего изучения. Надеемся, что описанный нами клинический случай окажется достойным вкладом в копилку отечественного опыта диагностики и ведения подобных случаев перинатальной патологии.

Литература / References

1. Li H, Qufeng W, Wei W, Lin X, Zhang X. Umbilical artery thrombosis: two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18170

2. Sato Y, Benirschke K. Umbilical arterial thrombosis with vascular wall necrosis: clinicopathologic findings of 11 cases. *Placenta*. 2006;27(6-7):715-718.

3. Avagliano L, Marconi AM, Candiani M, Barbera A, Bulfamante G. Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution. *Human Pathology*. 2010;41(7):971-979.

4. Кубрина МВ, Мельник ТН. Случай критического плодово-плацентарного кровотока при тромбозе сосудов пуповины. *Пренатальная Диагностика*. 2015; 14 (2): 163-165. [Kubrina MV, Melnik TN. A case of critical fetal-placental blood flow in umbilical cord vascular thrombosis. *Prenatal Diagnosis*. 2015;14(2):163-165. (In Russian)].

5. Болотских ВМ, Семёнова ЭР. Клинический случай тромбоза пупочной вены. *Пренатальная Диагностика*. 2019;18(4):368-371. [Bolotskikh VM, Semenova ER. A clinical case of umbilical vein thrombosis. *Prenatal Diagnosis*. 2019;18(4):368-371. (In Russian)]

6. Lutfallah F, Outkir N, Marckou GA, Frimigacci D, Poncelet C. A case of umbilical artery thrombosis in the third trimester of pregnancy. *American Journal Case Reports*. 2018;(19):72-756.

7. Alhousseini A, Jaiman S, Hernandez-Andrade E, Zeineddine S, Qureshi F, Jacques SM. Umbilical artery thrombosis with associated acute and severe fetal growth restriction and transient severe protein S deficiency: report of a case with prenatal ultrasound diagnosis allowing for timely intervention and good outcome. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):6324362.

Сведения об авторах

Волков Андрей Евгеньевич, к.м.н., доцент, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.

Нахичеванский, 29; тел.: + 7 (863) 234-24-23; e-mail: avolkov@aanet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., проф., Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: + 7 (863) 234-24-23; rymashevskyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Волошин Владимир Викторович, к.м.н., доцент, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: + 7 (863) 234-24-23; voloshinvv2006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Фоменко Ольга Анатольевна, врач ультразвуковой диагностики МБУЗ «Городская больница № 20»; адрес: Российская Федерация, 344091, пр. Коммунистический, 39; Тел.: + 7 (863) 271-96-01; e-mail: rada2107@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9315-5305>

Рымашевский Михаил Александрович, к.м.н., ассистент, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: + 7 (863) 234-24-23; mikhael.rymashevskiy@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5862-5762>

Келлер Оксана Викторовна, ассистент, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: + 7 (863) 234-24-23; barkova@live.com, <http://orcid.org/0000-0002-5095-7033>

Баталова Яна Евгеньевна, ординатор, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: + 7 (863) 234-24-23; e-mail: yanaz2019@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2175-3047>

Author information

Andrey E. Volkov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; address: Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29; Phone.: + 7 (863) 234-24-23; e-mail: avolkov@aanet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Med. Sci., Professor, Rostov State Medical University; Address: Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29; Phone: + 7 (863) 234-24-23; rymashevskyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Vladimir V. Voloshin, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29; Phone: + 7 (863) 201-44-31, e-mail: voloshinvv2006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Olga A. Fomenko, doctor of ultrasound diagnostics, MBUZ "City Hospital No. 20"; Address: Russian Federation, 344091, Kommunisticheskyy Ave., 39; Phone: + 7 (863) 271-96-01; e-mail: rada2107@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9315-5305>

Mikhail A. Rymashevsky, Cand. Med. Sci., Assistant, Rostov State Medical University; address: Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29; Phone: + 7 (863) 234-24-23; mikhael.rymashevskiy@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5862-5762>

Oksana V. Keller, Assistant, Rostov State Medical University; Address: Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29; Phone: + 7 (863) 234-24-23; barkova@live.com, <http://orcid.org/0000-0002-5095-7033>

Yana E. Batalova, intern, Rostov State Medical University; Address: Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29; Phone: + 7 (863) 234-24-23; e-mail: yanaz2019@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2175-3047>

Дата поступления 16.07.2021

Дата рецензирования 23.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 16 July 2021

Revision Received 23 September 2021

Accepted 29 September 2021

© ШЕСТЕРНЯ П. А., ГРИЦЕНКО О. Д., МАСТЕРОВА А. А., ВАСИЛЬЕВА А. О

УДК 616.711-007.54

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-111-116

Клинический случай болезни Шейермана-Мау как ренессанс вековой истории

П. А. Шестерня¹, О. Д. Гриценко¹, А. А. Мастерова², А. О. Васильева¹¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация²Институт клинической иммунологии, Красноярск 660133, Российская Федерация

Резюме. Современная стратегия ведения спондилоартритов (СпА) направлена на максимально раннюю диагностику и лечение заболевания. Появление в клинической практике «нерентгенологического СпА» диктует необходимость дифференциальной диагностики этого состояния с широким кругом заболеваний, включая ювенильные спондилодисплазии. В статье представлен клинический случай болезни Шейермана-Мау, впервые диагностированной у взрослого.

Ключевые слова: болезнь Шейермана-Мау, нерентгенологический спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, спондилодисплазия, кифоз.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шестерня ПА, Гриценко ОД, Мастерова АА, Васильева АО. Клинический случай болезни Шейермана-Мау как ренессанс вековой истории. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):111-116. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-111-116

Clinical case of Scheuermann-Mau disease – reminiscence of a century-long history

P. A. Shesternya¹, O. D. Gritsenko¹, A. A. Masterova², A. O. Vasilieva¹¹Prof. V.F. Voino-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation²Institute of Clinical Immunology, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation

Abstract. Modern strategy for management of spondyloarthritis (SpA) is aimed at the earliest possible diagnosis and treatment of diseases. Emergence of non-radiographic SpA in clinical practice necessitates differential diagnosis of this condition from a wide range of diseases including juvenile spondylodysplasia. The article presents a clinical case of newly-diagnosed Scheuermann-Mau disease in an adult patient.

Key words: Scheuermann-Mau disease, non-radiographic spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, spondylodysplasia, kyphosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Shesternya PA, Gritsenko OD, Masterova AA, Vasilieva AO. Clinical case of Scheuermann-Mau disease – reminiscence of a century-long history. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):111-116. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-111-116

В течение последнего десятилетия произошли кардинальные изменения в классификации, диагностике и терапевтической тактике ведения спондилартритов (СпА). В 2010 году впервые было предложено разделение СпА на две группы в соответствии с клинической картиной: аксиальный СпА (аксСпА), характеризующийся преимущественным поражением осевого скелета, и периферический СпА, поражающий главным образом периферические суставы [1]. В свою очередь, к аксСпА относят анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА). Термин «нерентгенологический аксиальный спондилоартрит» предназначен для выявления пациентов с аксСпА, у которых не обнаруживаются достоверные рентгенологические признаки сакроилиита (СИ), обязательные для постановки диагноза АС согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года [2]. Таким образом была сформирована платформа, основной целью которой является выявление заболевания на более ранней стадии [3].

Ключевая роль в диагностике нр-аксСпА принадлежит магнитно-резонансной томографии (МРТ), применяющейся для визуализации воспалительных

изменений в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС) и позвоночнике. Однако, согласно классификационным критериям Международного общества по оценке спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS), у пациентов с хронической болью в спине, начавшейся в возрасте до 45 лет, в случае выявления СИ по данным МРТ для диагностики аксСпА достаточно наличия одного из нижеперечисленных клинических проявлений: хороший ответ на нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), наличие HLA-B27, повышенный уровень С-реактивного белка, семейный анамнез СпА, артрит, увеит, пяточный энтезит, дактилит, псориаз, болезнь Крона/язвенный колит [4]. Широкий диапазон клинических признаков, включающий субъективную оценку эффекта НПВП, распространенность носительства HLA-B27 в популяции, и неоднозначность трактовки результатов МРТ создают предпосылки для гипердиагностики заболевания [5]. В частности, воспалительные изменения (остеит) в КПС и позвоночнике могут быть результатом механического стресса – роды, тяжелые физические нагрузки, ожирение, патологические изменения осевой

функции позвоночника и др., что нередко приводит к неправильной интерпретации результатов МРТ в пользу аксСпА [6].

В настоящее время дифференциальная диагностика нр-аксСпА с широким кругом заболеваний, сопровождающихся хронической болью в спине, приобретает особое значение в связи с регистрацией у целого перечня генно-инженерных биологических препаратов нового показания для применения – нр-аксСпА. Решение о назначении данного вида лечения требует исключения других возможных причин клинической симптоматики. В этом контексте особое значение приобретают спондилодисплазии, дебютирующие скелетно-мышечной болью в детском и юношеском возрасте [7].

Истинную распространенность болезни Шейермана–Мау (ювенильный кифоз) определить не представляется возможным в силу многих причин. В крупном многоцентровом исследовании в Европе частота выявления рентгенологических признаков болезни Шейермана–Мау (БШМ) у лиц старше 50 лет составила 8% [8], в другом исследовании в когорте лиц молодого возраста от 15 до 40 лет – 2.2% (0.9–3.5%) [9]. Этиология заболевания остается неизвестной, большая роль придается генетической детерминации, в том числе в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани [10]. При этом очевидно, что значительная часть случаев не диагностируется в этом возрастном периоде, а развитие соответствующей симптоматики у взрослых предопределяет необходимость информированности врачей интернистов для выбора правильной диагностической и лечебной тактики.

Клинический случай

Мужчина, 1982 г.р. (38 лет). До 32-летнего возраста считал себя здоровым человеком, активно занимался спортом – бокс, легкая атлетика, плавание, со слов «все свободное время проводил в спортзале». В браке, сыну 19 лет.

В марте 2015 года впервые появилась острая интенсивная боль в пояснице с иррадиацией по задней поверхности левой ноги до стопы, ощущение «прострела». За медицинской помощью не обращался, МРТ поясничного отдела позвоночника – грыжа диска, но результаты обследования не сохранились. В течение длительного времени самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при необходимости, активно пользовался информацией из сети интернет и общался на форумах. Со слов пациента в тот период времени доминировал парализующий страх «стать инвалидом».

В течение двух лет отмечал боли смешанного ритма в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, ограничение подвижности в позвоночнике, кратковременную утреннюю скованность в пределах 10–

15 минут, периодически кашицеобразный стул до 3–4 раз в сутки. Это обстоятельство предопределило дальнейшие обследования в гастроэнтерологическом центре, где был диагностирован синдром раздраженного кишечника с диареей. Многочисленные обследования, включая неоднократную фиброколоноскопию, органической патологии не выявили. Периодически беспокоила боль и снижение остроты зрения слева, неоднократно осматривался офтальмологом – патологии не выявлено. Клиническая картина была представлена исключительно субъективными данными.

Погружение в заболевание с развитием клинически выраженной тревожности в итоге нашло выражение и у пациента сформировалось стойкое убеждение в наличии у него болезни Бехтерева (АС). В 2017 году пациент впервые попадает в сферу внимания ревматолога с жалобами на практически постоянную боль между лопатками, стихающую во время и после физической активности (регулярно бассейн, спортзал); чувство жжения в подошвах вечером перед засыпанием, «утром никогда не беспокоят»; эпизодически возникающую интенсивную боль в ногах по типу «прострела» по задней поверхности. Продолжал принимать мелоксикам 15 мг ситуационно 1–2 раза в месяц, со слов без ощутимого эффекта.

Воспалительных лабораторных изменений за весь период наблюдения не было. HLA B27 – отрицательный. В течение 2017–2019 гг. обращался к ревматологам в различные клиники, продолжал обследоваться и самостоятельно. Неоднократно проводились спиральная компьютерная томография (СКТ) и МРТ позвоночника и КПС. На рисунке 1 приведены результаты рентгенологического и магнитно-резонансного исследования КПС.

Суставные поверхности ровные, четкие на всем протяжении, справа умеренное сужение суставной щели и субхондральный склероз. На МРТ в режиме T2 с жироподавлением (STIR) воспалительных изменений в костной ткани (остеита) не выявлено. В течение всего периода наблюдения периферические суставы, энтезисы были интактны. Объем движений во всех отделах позвоночника сохранен. Спектр врачебных заключений варьировался от «ревматического заболевания не выявлено» и «остеохондроз» до «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» и «тревожное расстройство». Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) – клинически выраженный уровень тревоги (11 баллов).

В 2019 году госпитализация в ревматологический центр. Программа обследований была направлена на исключение широкого круга заболеваний, результаты приведены в таблице.

Может быть лучше дать однократное определение лабораторных показателей, чтобы не было столь

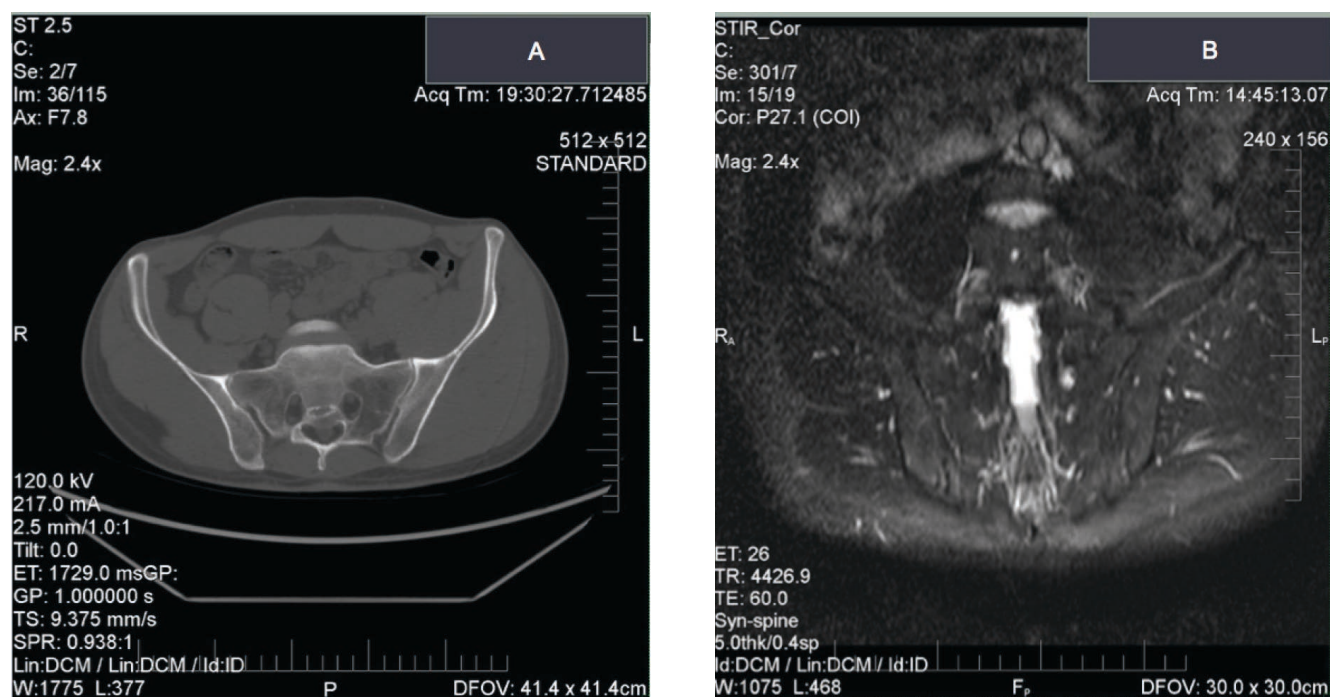


Рисунок 1. МСКТ илиосакральных сочленений – патологические рентгенологические изменения отсутствуют (А), МРТ илиосакральных сочленений – в режиме T2 STIR отек костной ткани не выявлен (В).

Figure 1. MSCT of sacroiliac joints: pathological radiological changes are absent (A), MRI of sacroiliac joints: no bone tissue oedema was revealed in T2 STIR mode (B).

Таблица

Результаты обследований в ревматологическом центре

Table

Results of examination at a rheumatology centre

Обследование	Результат	
Электрокардиография	Ритм синусовый с частотой сокращений 57 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	
Эхокардиография	Аорта не изменена, полости сердца не расширены, сократимость и диастолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная. Трикуспидальная регургитация I степени, пульмональная регургитация I ст. СДЛА 30 мм.рт.ст.	
Рентгенография органов грудной полости	Без патологии	
УЗИ щитовидной железы	Щитовидная железа увеличена с диффузными изменениями в структуре (Объем железы = 26,56 мл, норма до 25 мл у мужчин)	
Гормональные и иммунологические тесты	HLA B27 – отрицательно Тиреотропный гормон = 1,7 мМЕ/мл (0,4-4,0) Т4 свободный = 15,0 пмоль/л (9,0-22,2) Антитела к ТПО = 39 Ед/мл (0-30) Тестостерон общий = 14,6 нмоль/л (12,0-33,5) Паратгормон = 2,86 пмоль/л (1,6-6,9) Антитела к дс-ДНК = 9 Ед/мл (до 25) Иммуноглобулины: Ig A = 2,7 г/л, Ig M = 1,3 г/л, Ig G = 15,6 г/л Маркеры ВИЧ и вирусных гепатитов – отрицательные	
Воспалительные лабораторные маркеры	СОЭ = 5-8 мм/час СРБ = 1,9-2,9 мг/л	
Фиброколоноскопия	Без патологии	
Рентгеновская аксиальная остеоденситометрия	Минеральная плотность кости в норме (Z критерий позвонки L1-L4 -1,9 ST, Z критерий правое бедро -0,6 ST) это минусы	
Сывороточные показатели обмена	Общий белок 78 г/л Альбумин 41,8 г/л Билирубин 9,4 мкмоль/л АСТ 23 Ед/л АЛТ 17 Ед/л Щелочная фосфатаза 65-77 Ед/л	Мочевая кислота 356 мкмоль/л Креатинин 81 мкмоль/л Мочевина 5,9 мкмоль/л Холестерин 5,7 мкмоль/л Кальций 2,4 мммоль/л Фосфор 0,95 мммоль/л
Общий анализ мочи	Удельный вес 1010-1020, белок 0,053-0,01 г/л, переходный эпителий 0-1, лейкоциты 1-4 в поле зрения	
Суточная экскреция кальция	4,5 ммоль	
Рентгенография пяточных костей	Без патологии	

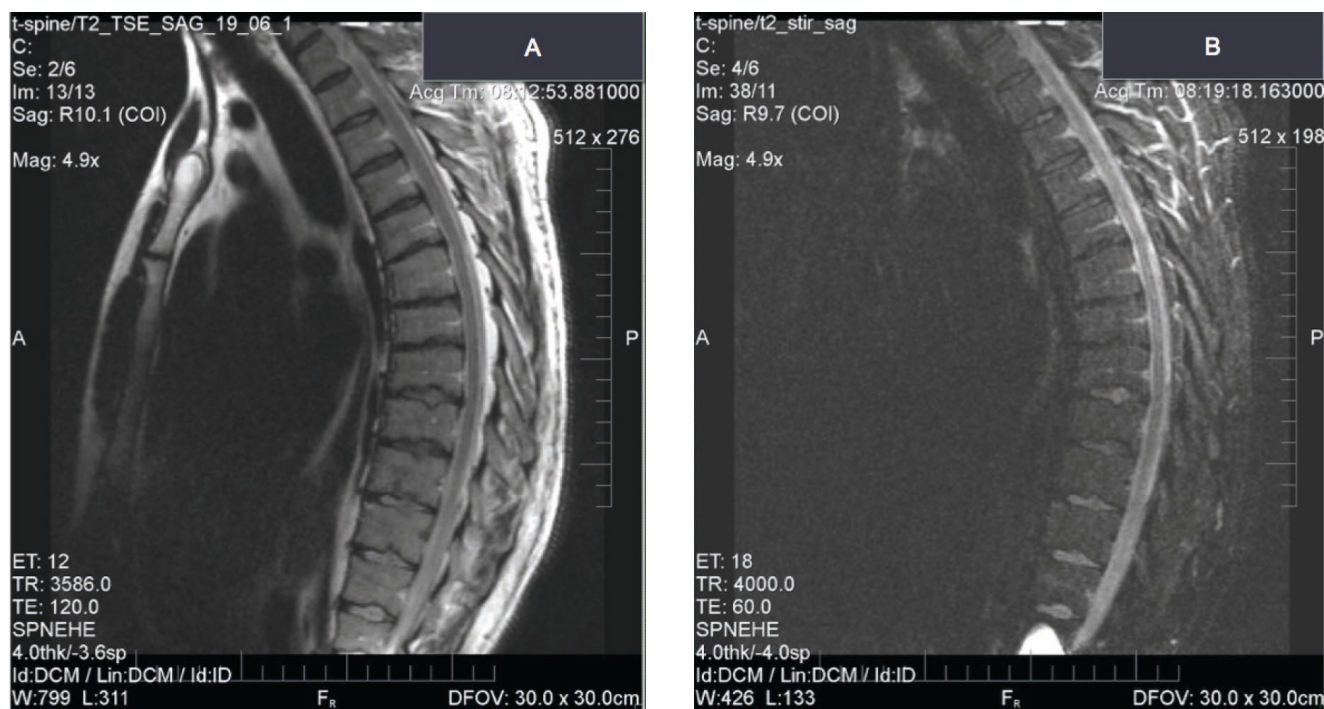


Рисунок 2. МРТ грудного отдела позвоночника в режиме T2 TSE (A) и T2 STIR (B) – передняя клиновидная деформация тел позвонков Th6-Th7-Th8, высота передних и задних отделов Th6 – 1.9/2.5 см; Th7 – 2.0/2.6 см; Th8 – 1.9/2.6 см. Множественные дефекты Шморля тел позвонков Th5-Th12. Воспалительные изменения в костной ткани не выявлены.

Figure 2. A – MRI of the thoracic spine in T2 TSE mode (A) and T2 STIR (B) – anterior wedge-shaped deformation of vertebrae Th6-Th7-Th8, the height of anterior and posterior sections: Th6 – 1.9/2.5cm; Th7 – 2.0/2.6cm; Th8 – 1.9/2.6cm. Multiple Schmorl's nodes in vertebrae Th5-Th12. Inflammatory changes in bone tissue are not revealed.

сильных различий? Согласен, оставлено по одному значению.

Результаты МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: дегенеративно-дистрофические изменения, антелистез L5, задняя клиновидная деформация L4 и L5, грыжи дисков L4-S1, протрузии дисков Th12-L4, умеренный спондилоартроз. МРТ грудного отдела позвоночника: передняя клиновидная деформация тел позвонков Th6-Th7-Th8, высота передних и задних отделов Th6 – 1.9/2.5 см; Th7 – 2.0/2.6 см; Th8 – 1.9/2.6 см. Множественные дефекты Шморля тел позвонков Th5-Th12. Воспалительные изменения в костной ткани не выявлены (рисунок 2).

Учитывая наличие классической передней клиновидной деформации тел трех смежных позвонков в грудном отделе у пациента диагностирована болезнь Шейермана–Мау. При классическом I типе БШМ вершина деформации располагается на уровне Th6-Th10 (грудная форма, 2/3 случаев), треть случаев приходится на грудо-поясничную форму, когда вершина кифоза располагается ниже – на уровне Th11-L3 (II тип).

Рентгенологические проявления БШМ включают в себя триаду Sorensen: 1) гиперкифоз с включением трех соседних позвонков с клиновидностью их тел, 2) неровность замыкательных пластинок тел позвонков,

включенных в процесс, 3) гиперкифоз грудного отдела позвоночника считается увеличением грудного кифоза свыше 45°-50°.

В 1920 году датский рентгенолог Holger W. Scheuermann впервые описал рентгенологические признаки ювенильного кифоза вследствие клиновидности тел позвонков, который можно было дифференцировать от постурального кифоза (Scheuermann H.W. *Kyphosis dorsalis juvenilis* // *Ugeskr Laeger*. - 1920.- Vol. 82.- P. 385-393). Однако до настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы терапевтической курации взрослых пациентов. Отдаленные исходы у неоперированных больных активно изучаются.

В работе T. Bezalel et al. (2019) у 150 больных (95 мужчин и 55 женщин) не получено значимой корреляции болевого синдрома и выраженности кифоза, в большей степени жалобы были связаны с дискомфортом самовосприятия образа тела. При этом выраженность грудного кифоза была достоверно связана с развитием шейного и поясничного лордоза, наклоном крестца, углом Кобба на уровне Th10-Th12 и количеством позвонков с передней клиновидной деформацией [11]. В других недавно опубликованных работах также продемонстрировано

относительно благоприятное течение заболевания. В рамках отдаленного наблюдения 19 больных БШМ, возраст которых на момент включения составлял 19,2 лет, рентгенологические параметры прогрессирования сравнивались с исходными спустя 46 лет (средний возраст 64,7 года). Грудной кифоз увеличился с 46° (25° - 78°) до 60° (34° - 82°), $p < 0,001$. Однако корреляции между увеличением кифоза и клинической симптоматикой или ограничением функций не было выявлено [12]. Интересные данные приведены в результате длительного наблюдения педиатрической когорты больных БШМ, сформированной в 1972-1982 годах, период наблюдения составил $39 \pm 1,6$ лет, а средний возраст обследуемых $53 \pm 2,4$ лет. Исследовались качество жизни по вопроснику HRQOL и данные спирографии, основная цель – сравнение указанных параметров у пациентов с грудной и грудно-поясничной формами заболевания [13]. Больные БШМ ожидаемо имели сниженные показатели качества жизни, однако различий в качестве жизни и данным спирографии между пациентами с I и II типами заболевания не было выявлено.

Другим интересным аспектом отдаленных исходов БШМ является изучение ассоциации с риском переломов (позвонков, периферических) и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). В крупном исследовании M. Gaude et al. (2018) в когорте MINOS у мужчин в возрасте 50-85 лет не было получено ассоциации БШМ со снижением МПКТ [14]. Однако нарушение целостности замыкательной пластинки позвонка, как одного из диагностических критериев БШМ, ассоциировалось с повышенным риском перелома позвонков (ОШ=3,26, 95% ДИ: 1,34-7,94, $p < 0,01$), а в сочетании со сниженной МПКТ в позвоночнике риск перелома увеличивался в четыре раза (ОШ=12,84, 95% ДИ: 3,12-52,83, $p < 0,005$). При этом риск периферических переломов у мужчин с БШМ был ниже (ОШ=0,39, 95% ДИ: 0,18-0,83, $p < 0,02$).

Клиновидная деформация тел позвонков и склерозирование дефектов костной ткани после внедрения элементов межпозвонкового диска (грыжи Шморля) являются отображением «активной» стадии заболевания. Выраженность грудного кифоза во многом зависит от состояния мышечного корсета, состоятельности связочного аппарата. В представленном клиническом случае у пациента, который с юных лет активно занимался спортом, патологические изгибы позвоночного столба были хорошо компенсированы.

Взрослые пациенты чаще всего имеют рентгенологические признаки дегенеративного характера (спондилоартроз). Необходимо помнить, что у взрослых с торакалгией, люмбагией и псевдовисцероалгией симптоматика может быть исходом ювенильной спондилодисплазии.

Таким образом, спустя 100 лет БШМ вновь приобретает значение в ревматологической практике с точки зрения дифференциальной диагностики нр-аксСпА. Представленный клинический случай демонстрирует актуальность достаточно распространенной патологии, которая зачастую впервые диагностируется у взрослого. Траектория диагностического поиска в данной ситуации включала большой перечень необязательных обследований и продолжительный период времени до диагноза. В подавляющем большинстве случаев для верификации диагноза БШМ вполне достаточно МРТ и стандартной рентгенографии позвоночника. Современная стратегия ведения нр-аксСпА, нацеленная на предотвращение структурных изменений и сохранение функционального статуса позвоночника, требует высокой квалификации врача и проведения дифференциальной диагностики с поражениями аксиального скелета различного генеза.

Литература/References

1. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2010;22(4):375-80. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc
2. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis and Rheumatology*. 2013;65(3):543-51. DOI: 10.1002/art.37803
3. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. *Современная ревматология*. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (In Russian)] DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-4-10
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou C T, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan M A, Kirazli Y, Maksymowych W P, Mielants H, Sorensen I J, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):777-83. DOI: 10.1136/ard.2009
5. Шостак НА, Правдюк НГ. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики. *Клиницист*. 2019;13(3-4):10-4. [Shostak NA, Pravdyuk NG. Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics. *The Clinician*. 2019; 13(3-4):10-4. (In Russian)]
6. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, Ott A, Bue-low R, Schmidt CO, Braun J. Which factors are associated

with bone marrow oedema suspicious of axial spondyloarthritis as detected by MRI in the sacroiliac joints and the spine in the general population? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 (25); Epub ahead of print. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218669

7. Сергеев АВ, Екушева ЕВ. Боль в спине у детей и подростков. *Русский медицинский журнал*. 2019;(9):28–32. [Sergeev AV, Yekusheva YV. Back pain in children and adolescents. *Russian Medical Journal*. 2019;(9):28–32. (In Russian)]

8. Armbrecht G, Felsenberg D, Ganswindt M, Lunt M, Kaptoge SK, Abendroth K, Aroso A, Banzer D, Bhalla AK, Dequeker J, Eastell R, Hoszowski K, Lyritis G, Delmas PD, Masaryk P, Miazgowski T, Cannata J, Nuti R, Oei L, Poor G, Redlund-Johnell I, Reid DM, Reisinger W, Schatz H, Todd CJ, Woolf AD, Javaid K, Rivadeneira F, Silman AJ, Cooper C, O'Neill TW, Reeve J; European Vertebral Osteoporosis Study; European Prospective Osteoporosis Study Groups. Vertebral Scheuermann's disease in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over. *Osteoporosis International*. 2015;26(10):2509–19. DOI: 10.1007/s00198-015-3170-6

9. Urrutia J, Narvaez F, Besa P, Meissner-Haecker A, Rios C, Piza C. Scheuermann's disease in patients 15–40 years old: a study to determine its prevalence and its relationship with age and sex using chest radiographs as screening tool. *Journal of Orthopaedic Science*. 2019;24(5):776–779. DOI: 10.1016/j.jos.2018.12.024

10. Корниасова ЕВ, Котовщикова ЕФ, Мяделец ДН. Диспластические нарушения опорно-двигательного аппарата у больных с болезнью Шейермана и их родственников. *Современные проблемы науки и образования*. (5):69. [Korniyasova EV, Kotovschikova EF, Myadelets DN. Musculoskeletal disorders and dysplasia in patients with scheuermann's disease and their relatives. *Modern Problems of Science and Education*. 2019. (5):69. (In Russian)]

11. Bezalet T, Carmeli E, Kalichman L. Scheuermann's disease: radiographic pathomorphology and association with clinical features. *Asian Spine Journal*. 2019;13(1):86–95. DOI: 10.31616/asj.2018.0025

12. Ristolainen L, Kettunen JA, Kujala UM, Heinon-

en A, Schlenszka D. Progression of untreated mild thoracic Scheuermann's kyphosis - Radiographic and functional assessment after mean follow-up of 46 years. *Journal of Orthopaedic Science*. 2017;22(4):652–657. DOI:10.1016/j.jos.2017.03.009

13. Ragborg L, Dragsted C, Dahl B, Gehrchen M. Scheuermann's Kyphosis: a 39-year follow-up from diagnosis in non-operated patients. *European Spine Journal*. 2020;29(8):2091–2099. DOI: 10.1007/s00586-020-06384-w

14. Gaude M, Chapurlat R, Pialat JB, Szulc P. Long term prognosis of Scheuermann's disease: the association with fragility fracture - The MINOS cohort. 2018;(117):116–122. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.016

Сведения об авторах

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО, проректор по научной работе, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7-902-940-7616; e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Гриценко Ольга Дмитриевна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7-913-515-14-95; e-mail: gritsenko.od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2577-5809>

Мастерова Алена Андреевна, врач-ревматолог, Институт клинической иммунологии, адрес: Российская Федерация, 660133, г. Красноярск, ул. 3 Августа, д. 26; тел.: +7-923-299-15-82; e-mail: alenmast@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8539-2290>

Васильева Александра Олеговна, врач-ревматолог, Профессорская клиника, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7-913-180-69-23; e-mail: iam-krosh-vao221092@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7017-2268>

Author information

Pavel S. Shesternya, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902)9407616; e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Olga D. Gritsenko, graduate student of the Department of Faculty Therapy with a course of postgraduate education, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5151495; e-mail: gritsenko.od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2577-5809>

Alena A. Masterova, rheumatologist, «Institute of Clinical Immunology»; Address: 26, August 3 Str.; Krasnoyarsk, Russian Federation 660133; Phone: +7(923)2991582; e-mail: alenmast@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8539-2290>

Alexandra O. Vasileva, rheumatologist, «Professorial clinic», Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)1806923; e-mail: vasileva_ao22@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7017-2268>

Дата поступления 22.07.2021

Дата рецензирования 15.08.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 22 July 2021

Revision Received 15 August 2021

Accepted 29 September 2021

