

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal

Иркутск

2022, Том (Vol.) 1, № 1

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal



2022, Том (Vol.) 1, № 1

Редакция СМИ «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)» осуществляет производство и выпуск средства массовой информации – сетевого издания «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)»

Регистрационный номер Эл № ФС77-83228 от 12 мая 2022 г.

Опубликованные материалы являются собственностью журнала «Байкальский медицинский журнал». Копирование и воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес Редакции и Издателя:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

E-mail: editor@bmjour.ru.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
Тел.: +7 (3952) 24-38-25, факс: +7 (3952) 24-38-25,
e-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел.: +7 (3952) 29-03-45, факс: +7 (3952) 29-03-36,
e-mail: iscst@mail.ru

Editorial Board of the Baikal Medical Journal produces and publishes online media “Baikal Medical Journal”.

Certificate of Mass Media Registration – EI No. FA77-83228 from 12 May 2022.

Published materials are the property of the Baikal Medical Journal.

Copying and reproduction of materials published in the Baikal Medical Journal is allowed only with the written permission of the Editorial Board.

Address of the Editorial Board and the Publisher:

664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

E-mail: editor@bmjour.ru

Founders:

Irkutsk State Medical University
Address: 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1
Phone: +7 (3952) 24-38-25, Fax: +7 (3952) 24-38-25
E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
Address: 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1.
Phone: +7 (3952) 29-03-45, Fax: +7 (3952) 29-03-36
E-mail: iscst@mail.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Малов Игорь Владимирович
д.м.н., профессор, ректор,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; РИНЦ: 108884

EDITOR-IN-CHIEF

Igor V. Malov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; RSCI: 108884

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Семинский Игорь Жанович
д.м.н., профессор, проректор по научной работе,
заведующий кафедрой патологической
физиологии и клинической лабораторной
диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; РИНЦ: 108885

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Igor Zh. Seminsky
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Vice-Rector for Research, Head of the Department
of Pathological Physiology and Clinical Laboratory
Diagnostics, Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; RSCI: 108885

Ткачук Елена Анатольевна
д.м.н., доцент, профессор кафедры общей
гигиены, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; РИНЦ: 729383

Elena A. Tkachuk
Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department
of Pathological Physiology and Clinical Laboratory
Diagnostics, Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; RSCI: 729383

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Шурыгина Ирина Александровна
д.м.н., профессор РАН, заместитель директора
по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; РИНЦ: 161435

SCIENCE EDITORS

Irina A. Shurygina
Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS,
Deputy Director for Science,
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; RSCI: 161435

Протасов Константин Викторович
д.м.н., профессор, заместитель директора
по науке и развитию, Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; РИНЦ: 92147

Konstantin V. Protasov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director
for Science and Development, Irkutsk State Medical
Academy of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; RSCI: 92147

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гома Татьяна Владимировна
к.м.н., ассистент кафедры факультетской
терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
РИНЦ: 627782

EXECUTIVE SECRETARY

Tatiana V. Goma
Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant
at the Department of Intermediate Level Surgery,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 627782

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белобородов Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 272235

Бывальцев Вадим Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный нейрохирург департамента здравоохранения, «РЖД-Медицина»; руководитель центра нейрохирургии, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Иркутск»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; РИНЦ: 680094

Быков Юрий Николаевич
д.м.н., профессор, проректор по социально-экономическим и общим вопросам, заведующий кафедрой нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; РИНЦ: 170597

Винник Юрий Семенович
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; РИНЦ: 526456

Григорьев Евгений Георгиевич
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; РИНЦ: 80353

EDITORIAL BOARD

Vladimir A. Beloborodov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)
RSCI: 272235

Vadim A. Byvaltsev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon at the Department of Health Care Services, RZD-Medicine; Head of the Center of Neurosurgery, Clinical Hospital of RZD-Medicine of Irkutsk; Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; RSCI: 680094

Yuri N. Bykov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Socioeconomic and General Matters, Head of the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; RSCI: 170597

Yuri S. Vinnik
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; RSCI: 526456

Evgeny G. Grigoriev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member or RAS, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Academic Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; RSCI: 80353

Дамбаев Георгий Цыренович

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки Республики Бурятия,
заведующий кафедрой госпитальной
хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии,
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Томск, Россия)

Georgy Ts. Dambaev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member
of RAS, Honored Scientist of the Buryat Republic,
Head of the Department of Advanced Level Surgery
with the Course of Cardiovascular Surgery,
Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

Зайцев Дмитрий Николаевич

д.м.н., доцент, ректор, заведующий кафедрой
факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Читинская
государственная медицинская академия»
Минздрава России (Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
РИНЦ: 324250

Dmitry N. Zaitsev

Dr. Sci. (Med.), Docent, Rector,
Head of the Department of Intermediate Level
Surgery, Chita State Medical Academy
(Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
RSCI: 324250

Калягин Алексей Николаевич

д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе
и последипломному образованию,
заведующий кафедрой внутренних болезней,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; РИНЦ: 207633

Alexey N. Kalyagin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector
for Clinical Work and Postgraduate Education,
Head of the Department of Internal Diseases,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; RSCI: 207633

Колесников Сергей Иванович

д.м.н., профессор, академик РАН,
научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр
проблем здоровья семьи и репродукции
человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; РИНЦ: 80315

Sergey I. Kolesnikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS,
Academic Director, Scientific Centre for Family
Health and Human Reproduction Problems
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; RSCI: 80315

Петрова Марина Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
поликлинической терапии и семейной медицины
с курсом последиplomного образования,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
(Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; РИНЦ: 613080

Marina M. Petrova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Ambulatory Therapy and Family Medicine
with the Course of Postgraduate Education,
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University
(Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; RSCI: 613080

Сороковиков Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, директор, ФБГНУ «Иркутский
научный центр хирургии и травматологии»;
заведующий кафедрой травматологии,
ортопедии и нейрохирургии,
Иркутская государственная медицинская
академия последиplomного образования –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; РИНЦ: 441270

Vladimir A. Sorokovikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific
Centre of Surgery and Traumatology;
Head of the Department of Traumatology,
Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical
Academy of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; RSCI: 441270

Цибиков Намжил Нанзатович

д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России
(Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Namzhil N. Tsibikov

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Pathological Physiology,
Chita State Medical Academy
(Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Шпрах Владимир Викторович

д.м.н., профессор, директор,
Иркутская государственная медицинская
академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; РИНЦ: 150134

Vladimir V. Shprakh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate
Education – Branch Campus of the Russian
Medical Academy of Continuing Professional
Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; RSCI: 150134

Шолохов Леонид Фёдорович

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией
физиологии и патологии эндокринной системы,
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; РИНЦ: 531993

Leonid F. Sholokhov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory
of Physiology and Pathology of Endocrine System,
Scientific Centre for Family Health and Human
Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; RSCI: 531993

Шурыгин Михаил Геннадьевич

д.м.н., заведующий научно-лабораторным
отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 484911

Mikhail G. Shurygin

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory
Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (Irkutsk, Russia)
RSCI: 484911

Щербатых Андрей Викторович

д.м.н., профессор, проректор по учебной работе,
заведующий кафедрой факультетской хирургии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
РИНЦ: 485860

Andrey V. Scherbatykh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector
for Academic Affairs, Head of the Department
of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 485860

Патрис Н. Марш

PhD, директор по науке, старший исследователь
Института передовых биоисследований,
Университет Гренобль-Альпы
(Гренобль, Франция)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Patrice N. Marche

PhD, Scientific Director, Senior Scientist
at the Institute for Advanced Biosciences,
Universite Grenoble Alpes (Grenoble, France)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Чжанюй Цюй

MD, PhD, профессор, руководитель кафедры
медицинской микробиологии, Харбинский
медицинский университет (Харбин, Китай)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

Zhangyi Qu

MD, PhD, Professor, Director of Department
of Health Microbiology, Harbin Medical University
(Harbin, China)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****ПРЕДИСЛОВИЕ****FOREWORD**

9

Обращение главного редактора к читателям первого номера «Байкальского медицинского журнала». Журнал со 100-летней историей
Малов И.В.

Message of the Editor-in-Chief to the readers of the first issue of the Baikal Medical Journal. Journal with centennial history
Malov I.V.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS**

11

Первичный альдостеронизм: современные подходы к диагностике
Енисеева Е.С.

Primary aldosteronism: Modern approaches to diagnosis
Eniseeva E.S.

24

Селен в наноформе: токсичность и безопасность
Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г.

Selenium in nanoform: Toxicity and safety
Shurygina I.A., Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygin M.G.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**ORIGINAL ARTICLES**

33

Оценка ассоциации галектина-3 с факторами декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с остеоартритом
Анкудинов А.С.

Association of galectin-3 with factors of decompensation of chronic heart failure in patients with osteoarthritis
Ankudinov A.S.

41

Изменения температурных полей и микроциркуляции в стенках пилонидальных кист копчиковой области во время и после лазериндуцированной термотерапии
Золотухин Д.С., Крочек И.В., Сергейко С.В.

Changes in temperature fields and microcirculation in the walls of coccygeal pilonidal cysts during and after laser-induced thermotherapy
Zolotukhin D.S., Krochek I.V., Sergiyko S.V.

50

Прогнозирование и диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа
Ильичева Е.А., Берсенева Г.А.

Prediction and diagnosis of multigland parathyroid disease using the method of mathematical analysis
Ilyicheva E.A., Berseneva G.A.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**CASE REPORTS**

57

Клиническое наблюдение POEMS-синдрома: трудности диагностики и лечения
Быков Ю.Н., Бендер Т.Б., Васильев Ю.Н., Бохна А.С., Широкова А.В., Василькова С.В., Меринова Н.И.

Clinical observation of POEMS syndrome: Difficulties in diagnosis and treatment
Bykov Yu.N., Bender T.B., Vasiliev Yu.N., Bokhna A.S., Shirokova A.V., Vasilkova S.V., Merinova N.I.

64

Грыжа Морганьи – Ларрея у взрослого
Махутов В.Н., Лебедева Д.В., Шевченко Д.А., Григорьев Е.Г.

Morgagni – Larrey hernia in an adult patient
Makhutov V.N., Lebedeva D.V., Shevchenko D.A., Grigoryev E.G.

**ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ,
ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ****LECTURES FOR STUDENTS,
INTERNS AND POSTGRADUATES**

70

Стресс (общий адаптационный синдром): лекция

*Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж.*Stress (general adaptation syndrome): Lecture
Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh.

81

Роль генетики в современной медицине
*Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.*The role of genetics in modern medicine
*Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh.***ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ****ANNIVERSARIES**

89

Балабина Наталья Михайловна (к 70-летию со дня рождения)

Natalia Mikhaylovna Balabina (to the 70th anniversary)

ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К ЧИТАТЕЛЯМ ПЕРВОГО НОМЕРА «БАЙКАЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА». ЖУРНАЛ СО 100-ЛЕТНЕЙ ИСТОРИЕЙ

Малов И.В.

MESSAGE OF THE EDITOR-IN-CHIEF TO THE READERS OF THE FIRST ISSUE OF THE BAIKAL MEDICAL JOURNAL. JOURNAL WITH CENTENNIAL HISTORY

Malov I.V.

История издания медицинского журнала тесно связана с жизнью медицинского сообщества Иркутской губернии и началась задолго до создания Иркутского государственного университета.

В 1858 г. был создан кружок врачей, на базе которого 26 июня 1863 г. было создано «Общество врачей Восточной Сибири». Инициатива иркутских врачей Г.И. Вейриха, К.В. Кинаста, Н.А. Белоголового была официально закреплена министром внутренних дел Российской Империи при утверждении Устава Общества.

«Общество врачей Восточной Сибири» остро нуждалось в обмене опытом и повышении профессионализма. Для этого требовалось издание, отвечающее профессиональным потребностям врачей. Так, с 1863 г. «Общество врачей Восточной Сибири» в г. Иркутске начинает издавать «Протоколы Общества врачей Восточной Сибири». Издание получило большую популярность среди членов Общества, им заинтересовались другие профессиональные врачебные сообщества. Издание выходило тиражом в 50–100 экземпляров, имело приложения, и за годы его существования было издано более 50 выпусков.

После открытия медицинского отделения Иркутского университета 26 августа 1919 г. и к моменту выделения медицинского факультета в январе 1920 г. профессиональные потребности медицинского сообщества значительно возросли. Конечно, первые годы заняла организационная работа, а полная оторванность от центра нашей страны не способствовала научным изысканиям; вслед за этим тормозилась и издательская деятельность.

Тем не менее, без обмена научными мнениями развитие медицинской науки невозможно. Поэтому уже в 1921 г. группа членов медицинского факультета выступила с инициативой создания Научно-медицинского общества. Инициатива была поддержана, и 15 ноября 1921 г. правлением Университета был утверждён устав нового профессионального общества врачей. Вновь созданное общество поставило очередную задачу по организации своего печатного органа — и в 1923 г. началось издание «Иркутского медицинского журнала». Журнал издавался в отсутствие всякого финансирования, однако его качество соответствовало серьёзным профессиональным изданиям.

Журнал представлял работы студентов, ординаторов, практических врачей, аспирантов и членов профессорско-преподавательского состава факультета. В нём публиковались клинические наблюдения, новые методы исследования и лечения.

Всего с основания журнала было выпущено 25 томов общим объёмом около 200 печатных листов. Было опубликовано свыше 260 оригинальных работ по теории и практике медицинской науки. Журнал издавался за счёт членских взносов Общества врачей Восточной Сибири и платы авторов за публикацию. Такое тяжёлое финансовое положение при больших затратах на типографские услуги ставило под угрозу существование журнала. Структурные изменения, связанные с преобразованием медицинского факультета Иркутского государственного университета в Иркутский государственный медицинский институт весной 1930 г. также не способствовали развитию журнала. В 1930 г. было принято решение объединить усилия нескольких университетских журналов. В результате «Иркутский медицинский журнал» (Иркутск), «Омский медицинский журнал» (Омск) и «Сибирский архив теоретической и клинической медицины» (Томск) были объединены «с целью сокращения расходов на подписку у медицинских работников». Таким образом был создан «Сибирский клинико-профилактический журнал», издаваемый в Томске. Редакционная коллегия включала ведущих медицинских специалистов Иркутска, Томска и Омска. Долгие годы журнал издавался совместно тремя вузами, профессио-

нальные связи редакционной коллегией были тесными, но кризис 1990-х гг. привёл к прекращению редакционного сотрудничества.

Тем не менее, потребность в научной полемике у Иркутского государственного медицинского университета оставалась высока, и в 1994 г. было принято решение об учреждении «Сибирского медицинского журнала». Соучредителями научно-практического журнала явились Алтайский государственный медицинский университет, Красноярский государственный медицинский институт, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и другие медицинские организации.

С этого момента журнал активно развивался. Позже в качестве соучредителей присоединились Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. Редакционную коллегию и совет журнала возглавлял профессор А.А. Майборода, а в течение двенадцати лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. Журнал выходил регулярно, восемь раз в год, издавались дополнительные (специальные) номера журнала. Журнал индексировался в РИНЦ и вошёл в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК. Он получил широкую известность и признание в научных кругах.

С 2006 г., после отъезда профессора Т.П. Сизых, развитием журнала было поручено заниматься профессору А.Н. Калягину. В состав редакционной коллегии вошли профессора А.В. Шербатов, М.Д. Благодатский, А.Д. Ботвинкин, Ю.Н. Быков, Г.М. Гайдаров, Л.П. Игнатьева, В.Г. Лалетин, И.В. Малов, С.Б. Пинский, Л.А. Решетник, М.Ф. Савченков, Л.А. Усов; в состав редакционного совета – профессор И.П. Артюхов, А.В. Говорин и С.М. Николаев, к.м.н. С.В. Шойко.

Журнал освещал широкий спектр проблем современной клинической и экспериментальной медицины, на его страницах публиковались научные обзоры, оригинальные исследования, случаи из практики, страницы истории науки и здравоохранения, лекции, хроника, работы, посвящённые основам духовной культуры, аспекты медицинского права и этики; обсуждались вопросы здоровья и организации здравоохранения, образа жизни и экологии, лекарственные растения. Специальные выпуски журнала были посвящены проблемам инфекционных болезней, детских болезней, акушерству и гинекологии, ревматологии, хирургии и др.

В журнале регулярно публиковались статьи иностранных авторов из США, Франции, Японии, Монголии, Киргизии, Узбекистана, Германии, Чехии.

В 2019 г. в связи с изменениями в законодательстве «Сибирский медицинский журнал» был вынужден приостановить свою деятельность в прежнем формате.

В 2022 г., после серьёзных преобразований и изменения состава учредителей, журнал был перерегистрирован как «Байкальский медицинский журнал». Учредителями журнала стали Иркутский государственный медицинский университет и Иркутский научный центр хирургии и травматологии. Главным редактором был избран профессор И.В. Малов, а состав редакционного совета и редакционной коллегии был существенно обновлён.

Так была открыта новая страница в истории ведущего медицинского издания Сибири, которому в 2023 году исполнится уже 100 лет.

Для цитирования: Малов И.В. Обращение главного редактора к читателям первого номера «Байкальского медицинского журнала». Журнал со 100-летней историей. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 9-10.

For citation: Malov I.V. Message of the Editor-in-Chief to the readers of the first issue of the Baikal Medical Journal. Journal with centennial history. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-9-10

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Енисеева Е.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России,
Иркутск, Россия

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичный альдостеронизм характеризуется автономной гиперсекрецией альдостерона, не связанной с активацией ренин-ангиотензиновой системы. Активация минералокортикоидных рецепторов приводит к гипертонии, гипокалиемии и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек, а также смерти. Современные данные свидетельствуют о том, что распространённость первичного альдостеронизма намного выше, чем считалось ранее, и что более лёгкие формы ренин-независимой секреции альдостерона не выявляются. В обзоре рассматриваются особенности проведения скрининга, причины низкой выявляемости заболевания, группы больных с высокой вероятностью первичного альдостеронизма, методические подходы к оценке результатов скрининга. Обращается внимание на необходимость генетического исследования у пациентов молодого возраста с семейным анамнезом первичного альдостеронизма. Обсуждаются различные методы исследования ренина и альдостерона, влияние выбора метода на оценку альдостерон-ренинового соотношения, причины ошибочной интерпретации результатов. Рассматриваются показания к проведению подтверждающих тестов и оценка их результатов. Обосновывается необходимость выявления одно- или двустороннего поражения надпочечников для определения выбора метода лечения. Сравниваются возможности компьютерной томографии и сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен для определения одностороннего поражения. Подчёркивается важность своевременной диагностики первичного альдостеронизма и его целенаправленного лечения для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гиперсекрецией альдостерона.

Ключевые слова: первичный альдостеронизм, артериальная гипертония, альдостерон-рениновое соотношение, альдостерон-продуцирующая аденома, двусторонняя гиперплазия надпочечников, сравнительный селективный венозный забор крови

Для цитирования: Енисеева Е.С. Первичный альдостеронизм: современные подходы к диагностике. Байкальский медицинский журнал. 2022; 1(1): 11-23. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-11-23

PRIMARY ALDOSTERONISM: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS

Eniseeva E.S.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Primary aldosteronism is characterized by autonomous hypersecretion of aldosterone which is not associated with activation of the renin-angiotensin system. Activation of mineralocorticoid receptors causes hypertension, hypokalemia, and increases the risk of cardiovascular and kidney disease and death. Present knowledge suggests that the prevalence of primary aldosteronism is much higher than they previously thought, and that milder forms of renin-independent aldosterone secretion are not detected. The review discusses the features of screening, the reasons for the low detection of the disease, the groups of patients with a high probability of primary aldosteronism, and methodological approaches to evaluating the screening results. Attention is drawn to the necessity of genetic testing in young patients with a family history of primary aldosteronism. Various methods for studying renin and aldosterone, the influence of the choice of method on the assessment of the aldosterone-renin ratio, and the reasons for the erroneous interpretation of the results are discussed. The indications for confirmatory tests and evaluation of their results are considered. The necessity of identifying unilateral or bilateral lesions of the adrenal glands for determining the choice of treatment method is substantiated. The capabilities of computed tomography and comparative selective blood sampling from the adrenal veins in revealing unilateral lesion are compared. The importance of timely diagnosis of primary aldosteronism and its targeted treatment to reduce the risk of cardiovascular complications associated with aldosterone hypersecretion is emphasized.

Key words: *primary aldosteronism, arterial hypertension, aldosterone-renin ratio, aldosterone-producing adenoma, bilateral adrenal hyperplasia, comparative selective adrenal venous sampling*

For citation: Eniseeva E.S. Primary aldosteronism: Modern approaches to diagnosis. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): ##-##. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-11-23

Первичный альдостеронизм (ПА), впервые описанный J. Conn, представляет собой группу патологических состояний, ассоциированных с автономной гиперсекрецией альдостерона, не зависящей от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и не подавляемой нагрузкой натрием [1–4].

При ПА отмечается подавление базальной секреции ренина и отсутствие адекватного увеличения секреции ренина в ответ на стимулирующие факторы, такие как гипонатриемия или гиповолемия, или приём ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [4]. Избыток альдостерона вызывает гипокалиемию, метаболический алкалоз, заметную задержку натрия и увеличенную экскрецию калия с мочой, артериальную гипертензию (АГ) [1–3]. Однако в настоящее время известно, что АГ и гипокалиемия не являются обязательными признаками ПА. Они проявляются, когда внутрисосудистый объём превышает способность сосудов поддерживать нормальное артериальное давление (АД) и/или когда доставка натрия в дистальный отдел нефрона, приводящая к ускоренному натрий-калиевому обмену и калий-урезу, превышает порог потребления калия [4].

ПА является наиболее распространённой формой вторичной АГ [1–3]. Однако заболевание часто остаётся недиагностированным, а значит не леченным, что ухудшает прогноз [4–8].

Альдостерон оказывает неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему и почки. При ПА отмечаются более выраженные поражения органов-мишеней, чем при эссенциальной гипертензии (ЭГ), увеличиваются сердечно-сосудистый риск и смертность [8–15]. Механизм неблагоприятного действия альдостерона на органы-мишени связан с индукцией оксидативного стресса, увеличением провоспалительных цитокинов, дисфункцией эндотелия, увеличением синтеза коллагена I и III типов и развитием фиброза [15]. От 14 до 35 % пациентов с ПА имеют сердечно-сосудистые осложнения, включая гипертрофию миокарда, фиброз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), фибрилляцию предсердий (ФП) [15].

Установлено, что ФП является частым осложнением ПА [3, 8, 9, 15]. Возникновению ФП способствует ремоделирование сердца (гипертрофия левого желудочка, фиброз левого предсердия), а также изменения калиевых токов [9, 15]. Метаанализ 31 исследования, включавший 3838 пациентов с ПА и 9284 пациента с ЭГ, показал увеличение риска ФП у пациентов с ПА (относительный риск (ОР) – 3,52; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,06–5,99) [8].

ПА ассоциируется с инсулинорезистентностью и увеличением частоты сахарного диабета (СД) [8, 11, 15–17]. Жировая ткань обладает метаболической активностью. Высокий уровень альдостерона

нарушает функцию жировой ткани и увеличивает риск метаболического синдрома (МС). Кроме того, при ПА наблюдается повышенная секреция кортизола в связи с экспрессией *CYP11B1* и *CYP11B2*, что приводит к нарушению метаболизма глюкозы и увеличению риска развития СД [15]. Альдостерон связывается с минералокортикоидами и глюкокортикоидными рецепторами, усиливает тканевую глюкокортикоидную активность. В поджелудочной железе при активации глюкокортикоидных рецепторов снижается секреция инсулина [15, 18]. Альдостерон индуцирует оксидативный стресс и воспаление, нарушает экспрессию адипокинов и липогенез в жировой ткани, усиливает стеатоз печени [16, 18]. Увеличение синтеза коллагена и развитие фиброза не только в сердце, но и в других тканях, таких как поджелудочная железа, печень, жир и мышцы, приводит к изменению высвобождения инсулина и снижению чувствительности к нему [15, 16, 19]. Метаанализ S. Monticone и соавт. показал увеличение риска развития СД у пациентов с ПА по сравнению с лицами с ЭГ (ОР = 1,33; 95% ДИ: 1,01–1,74) и увеличение риска МС (ОР = 1,53; 95% ДИ: 1,22–1,91) [8].

Вместе с тем M. Parasiliti-Caprinio и соавт. не обнаружили различий в частоте МС и СД у больных с ПА и ЭГ [13]. Высокая частота ПА среди больных с СД была отмечена в исследовании E. Tyfoxyliou и соавт. – она составила 34 %, что было выше, чем в других исследованиях. Это может быть связано с применением высокочувствительного теста с дексаметазоном, каптоприлом, вальсартаном. Комбинированное подавление ренина, ангиотензина II и адренокортикотропного гормона (АКТГ), возможно, привело к повышению чувствительности теста и выявлению нетяжёлых форм ПА [17].

Наиболее частыми подтипами ПА являются односторонняя альдостерон-продуцирующая аденома (АПА) и двусторонняя гиперплазия надпочечников, или идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА). Реже встречаются односторонняя гиперплазия надпочечника с микро- или макронодулярной гиперплазией клубочковой зоны одного надпочечника. Редкими подтипами являются семейные формы и альдостерон-продуцирующая карцинома [1, 3, 9]. В целом, по сравнению с пациентами с ИГА, больные с АПА имеют более тяжёлый фенотип, который включает выраженную АГ, спонтанную гипокалиемию и более высокие уровни альдостерона в плазме и в моче. Считается, что пациенты, соответствующие этому более тяжёлому фенотипу ПА, имеют высокую вероятность АПА [9].

Большинство случаев ПА являются спорадическими; доля наследственно обусловленного ПА составляет около 5 % [1–3, 5].

Генетически обусловленные семейные формы должны подозреваться у молодых пациентов (мо-

ложе 20 лет) или у пациентов, у которых имеются родственники первой линии с установленным диагнозом ПА [9, 20–23]. Известны 4 формы семейного ПА с аутомно-доминантной трансмиссией [9, 20–23].

Семейный ПА I типа (глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм) является наиболее частой формой [22, 23]. Это моногенное заболевание, наследуемое по аутомно-доминантному типу, при котором наблюдается двусторонняя гиперплазия надпочечников с гиперсекрецией альдостерона, регулируемой АКТГ; и терапия глюкокортикоидами способствует нормализации АД и гиперальдостеронемии [22–24]. Заболевание обусловлено присутствием химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*, образовавшегося в результате неравного кроссинговера между *CYP11B1*, кодирующим 11 β -гидроксилазу, и *CYP11B2*, кодирующим альдостеронсинтазу. Химерный ген *CYP11B1/CYP11B2* кодирует альдостеронсинтазу, но его экспрессия регулируется не ангиотензином I, а АКТГ. В результате альдостерон начинает аномально синтезироваться в пучковой, а не в клубочковой зоне коры надпочечников, причём его синтез регулируется АКТГ, чем и обоснована возможность подавления продукции альдостерона глюкокортикоидами [22–24]. Тестирование на семейный ПА I типа должно проводиться пациентам при наличии семейного анамнеза ПА и/или при раннем начале заболевания (до 20 лет) или в случае инсульта в молодом возрасте [1, 3, 9, 22, 23, 25].

Семейный ПА II типа связан с мутацией в гене *CLCN2* [21, 22, 26, 27]. Пациенты с этим типом ПА, как правило, имеют раннюю АГ с повышенным соотношением альдостерон/ренин. Возраст пациентов на момент постановки диагноза обычно менее 20 лет. АГ отвечает на терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) или другими антигипертензивными средствами [22, 26]. Однако существует мнение о том, что семейный ПА II типа может представлять собой гетерогенную группу генетических форм ПА, молекулярную основу которых ещё предстоит выяснить. Диагноз ставится, когда по крайней мере два члена одной семьи первой степени родства страдают ПА, а другие типы семейного ПА исключены с помощью доступных генетических тестов [1, 23, 24].

Семейный ПА III типа связан с мутацией гена *KCNJ5*. Эта форма должна исключаться у пациентов с очень ранним началом заболевания. При III типе семейного ПА обычно наблюдается двусторонняя гиперплазия надпочечников [21–24, 28].

Семейный ПА IV типа является редким заболеванием, связанным с мутацией в гене *CACNA1H* [21–23, 29, 30].

К генетическим, но не семейным формам относится PASNA (primary aldosteronism, seizures, neurologic abnormalities). Это клинический син-

дром, характеризующийся ПА, судорогами и неврологическими симптомами. Заболевание вызвано мутациями в гене *CACNA1D*, расположенном на хромосоме 3p14.3 [22, 23].

ПА – развивающееся состояние, начинающееся с нормотензивной фазы, характеризующейся низким уровнем ренина и минимально повышенным альдостероном, с последующим прогрессированием и развитием АГ с очевидным биохимическим фенотипом [31, 32, 33]. Распространённость ПА зависит от того, в какой популяции она оценивается: в общей популяции пациентов с АГ она отличается от таковой в популяции пациентов с III стадией АГ и резистентной АГ. Это объясняет различную распространённость ПА от 2–12,7 % среди больных, обследованных в условиях первичного звена, до 1–30 % в специализированных центрах [6, 34, 35, 36]. Отмечается увеличение распространённости ПА с увеличением тяжести АГ: 3,9 % – при I стадии АГ; 9,7 % – при II стадии АГ; 11,8 % – при III стадии АГ; 29 % – среди больных с резистентной АГ [2, 7, 13, 16]. Число диагностированных случаев ПА не соответствует истинной распространённости заболевания, что говорит о том, что большое число пациентов остаются с неустановленным диагнозом [6, 7, 31].

Принято считать, что ПА следует подозревать у пациентов с АГ, особенно в молодом возрасте, гипокалиемией, снижением функции почек, семейной формой АГ, рефрактерной к лечению АГ, АГ с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) [1, 3, 5, 9].

А.Ф. Turcu и соавт. провели ретроспективный анализ, включавший 203 535 пациентов с АГ в возрасте старше 18 лет. Оказалось, что 42,3 % пациентов имели хотя бы один критерий для скрининга на ПА, в том числе резистентная АГ отмечалась у 76,9 %, СОАС – у 35,6 %, гипокалиемия – у 6,9 %, раннее начало АГ – у 10,5 %, опухоль надпочечника – у 1,1 % пациентов. Скрининг проведён у 2,2 % пациентов с резистентной АГ, у 4,2 % – с СОАС, у 5,1 % – с ранним началом АГ, у 10 % – с гипокалиемией, у 47,3 % – с опухолью надпочечника. Большинство больных (79,1 %) имели один критерий для скрининга на ПА, у 19,3 % было два критерия, у 1,6 % – три и более критерия. Скрининг выполнен у 2,5 % больных с одним критерием, у 5,7 % – с двумя, у 15,8 % – с тремя, у 51,4 % – с четырьмя. Из 2898 пациентов, которым выполнен скрининг, диагноз ПА подтверждён у 14,3 % [10]. Однако в настоящее время установлено, что не существует надёжного клинического фенотипа, который мог бы указать врачу на то, какие пациенты должны быть проверены на ПА [7, 9]. Несколько исследований показали, что подтверждённая тестами автономная гиперпродукция альдостерона может присутствовать у нормотензивных пациентов [7, 37, 38]. Распространённость ПА в нормотензивной популяции

ниже, чем среди больных с АГ [35, 37]. При отборе пациентов для скрининга такие больные пропускаются. S. Karashima и соавт. выявили ПА у 1,7 % из 113 нормотензивных пациентов [38].

Так как увеличение альдостерона ведёт к потере калия, гипокалиемия долгое время считалась необходимым признаком ПА. Однако она развивается только у части больных, в более тяжёлых случаях. Так как большая часть пациентов имеют нормальный уровень калия [2, 9], гипокалиемия не является чувствительным и специфичным признаком ПА [1, 21]. В то же время S. Alam и соавт. обнаружили гипокалиемию у 66,7 % из 36 больных ПА с ранним началом АГ. Возможно, такая высокая частота обусловлена тяжестью заболевания (58,3 % с резистентной АГ) [39]. Уровень калия $< 3,5$ ммоль/л является наиболее широко принятым пороговым значением [3]. Если гипокалиемия присутствует и не объясняется другими причинами, это является основанием для проведения скрининга на ПА [1, 3, 9, 25, 40, 41]. Это относится и к гипокалиемии, индуцированной диуретиками, но в этом случае обсуждается вопрос о пороговом значении калия — возможно, оно должно быть ниже (< 3 ммоль/л), чем при спонтанной гипокалиемии [3]. В связи с возможностью субклинического ПА скрининг необходим у всех пациентов со спонтанной гипокалиемией независимо от уровня АД [40].

ПА необходимо исключать у больных с инциденталомой, если имеется АГ или гипокалиемия [1, 9, 42, 43]. В исследовании, выполненном в Китае, частота ПА среди пациентов с адреналовой инциденталомой составила 4,33 % [44]. Так как в это исследование были включены как пациенты с АГ, так и нормотензивные пациенты, возможно, распространённость ПА среди пациентов с АГ значительно выше [1, 45]. Это предположение не подтверждается результатами исследования K. Stavropoulos и соавт. Диагноз ПА был подтверждён у 9 из 269 пациентов с инциденталомой и АГ (3,3 %). У 4 пациентов отмечалось сочетание АГ и гипокалиемии, у 4 — резистентная АГ, у 1 — резистентная АГ в сочетании с гипокалиемией [42].

В соответствии с современными рекомендациями, диагноз ПА в большинстве случаев должен быть установлен в три этапа: скрининг, подтверждающие тесты, определение одностороннего или двустороннего подтипов [1, 3, 9].

При проведении скрининга определяют концентрацию альдостерона в плазме крови (КАП), концентрацию ренина (КРП) или активность ренина (АРП), а также соотношение этих величин — альдостерон-рениновое соотношение (АРС) [1, 3–5, 9, 21, 25, 46, 47]. Существует много различных состояний, влияющих на результат, в связи с чем точность диагноза зависит от учёта этих факторов. Так, концентрация альдостерона в плазме крови зависит от времени суток её исследования

и отражает суточные колебания секреции стероидов, от положения тела пациента во время взятия крови для исследования, фазы менструального цикла, приёма лекарственных препаратов (антигипертензивных, эстрогенсодержащих, нестероидных противовоспалительных) [1, 3–5, 9].

Методами, используемыми для определения ренина, являются определение АРП с помощью радиоиммунологического анализа (РИА) или прямое измерение КРП с помощью РИА или хемилюминисцентного анализа (ХЛА) [1, 3, 9, 21].

Определение АРП основано на оценке образования ангиотензина I и выражается в нг/мл/ч или нмоль/л/ч [3, 9, 21]. Нормальная утренняя АРП в положении сидя — 1–4 нг/мл/ч (0,8–3,0 нмоль/л/ч [3]. Но РИА для определения АРП имеет недостатки, связанные с непрямой оценкой, а также с возможным влиянием концентрации ангиотензиногена в плазме крови [48]. Отмечается низкая воспроизводимость при измерении АРП в различных лабораториях [3].

В настоящее время отдаётся предпочтение определению КРП [21]. При применении иммунометрического метода для определения ренина используются моноклональные антитела [3]. При определении КРП с помощью иммунометрического анализа референсные значения составляют 8–35 мЕ/л [9]. Преимуществами прямого измерения КРП являются высокая воспроизводимость, высокая чувствительность и специфичность, что было показано в метаанализе, включавшем 2806 пациентов. При применении прямого измерения КРП для расчёта АРС с целью выявления ПА оказалось, что чувствительность составила 0,87 (95% ДИ: 0,85–0,89), специфичность — 0,85 (95% ДИ: 0,83–0,86) [48]. Для иммунометрических методов уровень АРП 1 нг/мл/ч соответствует концентрации ренина 8,2 мЕ/л. Однако при АРП < 1 нг/мл/ч корреляция становится низкой, поэтому при низких значениях АРП не следует производить простой перевод АРП в концентрацию. Так как при ПА имеется подавление ренина, метод оценки ренина должен быть чувствительным для определения низкой АРП (0,2–0,3 нг/мл/ч) или низкой КРП (2 мЕ/л) [1].

Очень важным преимуществом ХЛА для определения КРП является высокая точность при низких уровнях ренина. Другими преимуществами метода являются обработка образцов крови при комнатной температуре, меньшая стоимость, отсутствие радиоактивности, автоматизация, сокращение времени от забора крови до получения результатов анализа [25].

КАП может быть измерена с применением РИА, с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) или ХЛА [1, 3, 25, 49–54]. КАП измеряется в пг/мл или пмоль/л, применяется коэффициент пересчёта $1 \text{ пг/мл} = 2,77 \text{ пмоль/л}$ [21]. Метод, исполь-

зуемый для измерения КАП, оказывает влияние на пороговый уровень альдостерона [1, 21, 49, 50, 56]. КАП > 10 нг/дл или > 277 пмоль/л считается пороговой для диагностики ПА при применении РИА [9]. Следует иметь в виду, что РИА завышает уровень альдостерона в плазме на 50–100 % при его концентрации ниже 200 пмоль/л; возможно, это связано с перекрёстной реакцией с метаболитами альдостерона [1]. J. Burello и соавт. выявили корреляцию между альдостероном, определяемым РИА и ХЛА [51].

ЖХ-МС — новый метод с высокой воспроизводимостью и точностью измерений [25]. Уровень альдостерона с использованием ЖХ-МС обычно на 30 % ниже, чем тот, который измеряется с помощью РИА [49, 50, 56], и корректировка текущих пороговых значений для диагностики ПА считается необходимой, если КАП измеряется с помощью этого метода [49, 50]. Для ЖХ-МС пороговое значение концентрации альдостерона, равное 362 пмоль/л, показало чувствительность 82,2 % (95% ДИ: 71,5–90,2) и специфичность 95,1 % (95% ДИ: 88,0–88,7) для скрининга ПА [49].

При проведении скрининга на ПА обязательным является расчёт АРС. Этот показатель имеет большую чувствительность при диагностике ПА, чем измерение альдостерона, ренина и концентрации калия [1]. Необходимо учитывать влияние всех факторов, которые могут изменить это соотношение и привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному результату [1, 3, 4, 9, 21].

Были предложены различные пороговые значения АРС для разных методов с использованием различных единиц измерения как для КРП и АРП, так и для КАП. Наиболее широко применяемым пороговым значением АРС для скрининга ПА является 30, когда альдостерон измеряется в нг/дл, а АРП — в нг/мл/ч, что должно соответствовать 3,7, если КРП измеряется в мЕ/л и используется коэффициент пересчёта 8,2. Однако такой пересчёт не должен производиться при АРП < 1 нг/мл/ч [1]. Поскольку показатель АРС математически зависит от уровня АРП (или КРП), метод определения АРП (или КРП) должен быть достаточно чувствительным, особенно при низком уровне АРП — 0,2–0,3 нг/мл/ч (или КРП — 2 мЕ/л) [1]. При очень низком уровне АРП или КРП АРС может быть ложновысоким при отсутствии высокого уровня альдостерона, поэтому важно включать в критерии диагноза КРП. Некоторые авторы считают значимым уровень альдостерона > 15 нг/дл (410 пмоль/л) [1, 9]. АРС ≥ 30 нг/дл на нг/мл/ч с подавленным ренином и КАП в плазме > 15 нг/дл рассматривается как положительный результат скрининга на ПА [1, 3, 9]. Однако в одном исследовании КАП < 15 нг/дл определялась у 36 % из 74 пациентов с высоким АРС, у которых ПА подтверждён тестом с флудрокортизоном,

и у 4 из 21 пациента с подтверждённой с помощью сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК) АПА [9]. По данным J.M. Brown и соавт., 24,5 % больных с подтверждённым диагнозом ПА имели КАП < 10 нг/дл [7]. G. Maiolino и соавт. сравнивали чувствительность и специфичность различных уровней АРС для диагностики ПА; сочетание максимальной чувствительности с максимальной специфичностью было определено для уровня 30 (чувствительность 97 %, специфичность 92 %) [55].

При применении ХЛА пороговые уровни АРС 1,3–3,7 нг/дл/мЕ/л в различных исследованиях обеспечивали высокую чувствительность и специфичность [51, 53, 54].

При применении ЖХ-МС пороговый уровень АРС для скрининга ПА составляет 46 пмоль/мЕ при КАП > 360 пмоль/л (чувствительность 94,4 % и специфичность 93,9 %). Эти показатели АРС и альдостерона позволяют отличать пациентов с АПА от эссенциальной АГ с чувствительностью 100 % и специфичностью 93,4 % [49].

В связи со значительной вариабельностью КАП и АРС у пациентов с ПА при проведении скрининга показатели могут оказаться ниже общепринятых пороговых уровней. Применение более низких пороговых уровней для альдостерона и АРС может повысить чувствительность тестирования при одновременном увеличении процента ложноположительных результатов [40, 57].

При ПА наблюдается подавление базальной секреции ренина, однако не существует единого определения того, что представляет собой подавленный ренин. Наиболее распространёнными являются пороговые значения АРП $< 1,0$ нг/мл/ч или КРП $< 8,2$ мЕ/л [1]. A. Vaidya и соавт. считают, что АРП $< 0,6$ нг/мл/ч или КРП < 5 мЕ/л и КАП в плазме > 15 нг/дл следует рассматривать как явно положительный результат скрининга. Когда вероятность ПА высока (например, у пациента с резистентной АГ и/или гипокалиемией), эти результаты, по мнению авторов, следует интерпретировать как явно подтверждающие диагноз. Наличие гипокалиемии при этих параметрах подтверждает диагноз, и никаких дополнительных диагностических тестов не требуется [4]. В то же время даже относительно низкие уровни альдостерона при подавленном ренине могут быть проявлением синдрома ПА, особенно при измерении с использованием современных методов ЖХ-МС [4]. Для правильной интерпретации АРС и для подтверждения диагноза ПА рекомендуется измерение содержания калия и натрия в суточной моче [25].

Существуют проблемы с интерпретацией этих тестов у больных с ХБП. Влияние ХБП на уровень альдостерона и ренина затрудняет биохимический скрининг пациентов независимо от того, используются ли в качестве теста для выявления случаев АРС или абсолютные значения КАП и АРП

[1, 9, 58]. В исследовании S. Mirfakhraee и соавт. у 11 больных с ХБП 3Б–5-й стадий (7 из них – с 5-й стадией) КАП составила от 12 до 3200 нг/дл. АРП была подавлена (< 1 нг/мл/ч) только в 55 % случаев [58]. Таким образом, общепринятые критерии не могут использоваться для скрининга ПА у таких пациентов.

В настоящее время отсутствует общепринятое мнение относительно необходимости отмены антигипертензивных препаратов перед проведением скрининга. Известно, что препараты, используемые для лечения АГ, влияют на РААС и могут изменять концентрацию ренина и альдостерона и АРС [1, 9, 59, 60]. АМКР и бета-блокаторы могут быть причиной как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, поэтому предпочтительно проводить тестирование после отмены препаратов. Однако во многих случаях АРС можно интерпретировать с учётом эффекта препаратов, даже ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и низких доз диуретиков, кроме АМКР [1, 9].

Период отмены препаратов различается для препаратов и составляет как минимум 2 недели для бета-блокаторов, ИАПФ, БРА, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, центральных α_2 -агонистов (клонидин, метил-допа) и по крайней мере 4 недели для спиронолактона, эплеренона, амилорида и триамтерена [1].

G.P. Rossi и соавт отмечают, что ренин может быть ложновысоким на ИАПФ и БРА и ложнонизким на бета-блокаторах даже спустя 3 недели после отмены. В связи с этим авторы рекомендуют отменять эти препараты как минимум за 4 недели до проведения тестов [25]. Если отмена препаратов невозможна, следует применять препараты с минимальным влиянием на АРС (верапамил медленного высвобождения, гидралазин, альфа-блокаторы, моксонидин) [1, 25, 60, 61]. R.M. Alnazer и соавт. не согласны с положением о том, что АРС можно во многих случаях интерпретировать без отмены препаратов, так как степень влияния лекарственных препаратов на АРС трудно поддаётся количественной оценке [59]. Эстрогенсодержащие препараты стимулируют продукцию ангиотензиногена, увеличивают ангиотензин I и ангиотензин II, что приводит к снижению концентрации ренина и увеличению АРС в случае применения методов оценки концентрации ренина, но не его активности [3, 9].

Во время тестирования необходим контроль потребления натрия [3, 62]. Диета с высоким содержанием соли снижает ренин больше, чем альдостерон, что может быть причиной ложноположительного результата. Низкосолевая диета увеличивает ренин плазмы и в меньшей степени альдостерон, что ведёт к ложноотрицательному результату, особенно при лёгких случаях ПА [62]. Рекомендуется измерять ренин и альдостерон на свобод-

ной диете при суточной экскреции натрия 100–150 ммоль [3]. Так как гипокалиемия снижает секрецию альдостерона, уровень калия должен быть скорректирован до проведения тестирования [3].

Имеются значительные колебания уровня альдостерона в течение дня вследствие влияния таких факторов, как высвобождение АКТГ, стресс, диета, положение и время приёма лекарств [4]. У некоторых пациентов с ПА концентрация альдостерона иногда может быть ниже порогового уровня, используемого для диагностики, что приводит к ложноотрицательному результату оценки АРС [1, 7, 57]. В ретроспективном исследовании, проведённом N. Yozamp и соавт., выявлено, что у 51 пациента с подтверждённым ПА при повторных измерениях альдостерона, ренина и АРС коэффициент вариабельности для альдостерона составил 31 %, для АРС – 45 %. При этом у 57 % пациентов хотя бы одно определение АРС показало результат менее 30, у 27 % – хотя бы два измерения менее 30, у 24 % – хотя бы одно определение АРС менее 20 [57]. Таким образом, единственный нормальный результат АРС не позволяет исключить ПА [7].

Вторым этапом после проведения скрининга является проведение подтверждающих тестов [1, 3, 9, 25, 63, 64].

Показано, что 30–50 % пациентов с АГ с положительным скринингом по АРС имеют повышенный уровень альдостерона, который может быть подавлен при подтверждающем тестировании и соответствует ложноположительным результатам скрининга [64]. Таким образом, целью проведения подтверждающих тестов является доказательство отсутствия подавления продукции альдостерона [1, 3, 9, 25, 63, 64]. Предсказуемая ценность тестов зависит от используемых пороговых уровней, и при промежуточном результате могут быть ошибки [1, 64]. Нормальные исходные значения альдостерона в плазме приводят к ложноотрицательным результатам, частота которых может достигать 36–43 % [64]. Согласно рекомендациям Французского общества по артериальной гипертензии и Французского эндокринологического общества, ПА может быть исключён без подтверждающих тестов, если базальная концентрация альдостерона < 240 пмоль/л (9 нг/дл). Диагноз может быть установлен без подтверждающих тестов, если уровень альдостерона > 550 пмоль/л (20 нг/дл) по крайней мере дважды при низком уровне ренина [64]. Рабочая группа по эндокринным АГ Европейского общества по артериальной гипертензии считает, что нет необходимости в проведении подтверждающих тестов у пациентов со спонтанной гипокалиемией и концентрацией альдостерона в плазме > 20 нг/дл и АРП или КРП ниже нижнего предела референсных значений [3].

Общепринятыми и рекомендованными являются четыре теста: оральная натриевая нагрузка

зочный тест; тест с инфузией физиологического раствора; тест с подавлением флудрокортизоном; проба с каптоприлом [1, 3, 9, 25, 63, 64]. Доказательств преимуществ какого-либо одного теста перед другими нет [1, 3, 21]. Подтверждающие тесты требуют выполнения стандартных условий: следует определить уровень калия и скорректировать гипокалиемию, а также рассмотреть возможность отмены антигипертензивных препаратов, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов [1, 3]. Тем не менее, в настоящее время в клинической практике наиболее приемлемым для клинического применения считается тест с физиологическим раствором [65].

Оральный тест с натриевой нагрузкой. Пациенты получают диету с высоким содержанием натрия (5–6 г/сут.) в течение 3 дней [1, 9]. Суточная экскреция альдостерона, натрия и креатинина определяется с утра третьего дня. В норме при суточной экскреции натрия > 200 мЭкв не происходит увеличения экскреции альдостерона. Если экскреция альдостерона превышает 33,2 нмоль/сут. (> 12 мкг/сут.) при низкой АРП или низкой КРП, это свидетельствует об автономной гиперпродукции альдостерона [1, 9, 64]. При суточной экскреции альдостерона < 10 мкг ПА маловероятен [1].

Тест с внутривенной инфузией физиологического раствора. До проведения теста пациенты в течение часа находятся в горизонтальном положении. Применяются два варианта теста — инфузия в положении лёжа или в положении сидя. 2 л 0,9%-го раствора натрия хлорида вводится в течение 4 часов. Мониторятся частота сердечных сокращений и АД. После окончания инфузии производится забор крови для определения концентрации альдостерона. При инфузии в положении сидя у здоровых происходит снижение альдостерона < 139 пмоль/л (< 5 нг/дл), тогда как у большинства пациентов с ПА уровень альдостерона превышает 277 пмоль/л (> 10 нг/дл). Постинфузионный уровень альдостерона между 139 и 277 пмоль/л (5–10 нг/дл) может наблюдаться у некоторых пациентов с ИГА и реже — у пациентов с АПА [9]. Рекомендации Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ПА предлагают считать тест положительным при уровне альдостерона > 6 нг/дл при инфузии в положении сидя и > 10 нг/дл при инфузии в положении лёжа [1]. Применение нагрузочных тестов с натрием (орального или инфузионного) не рекомендовано у пациентов с неконтролируемой АГ, застойной СН, почечной недостаточностью [1, 3, 64].

У пациентов с риском объёмной перегрузки при СН предпочтительным является тест с каптоприлом [63, 64]. При проведении теста определяются ренин, альдостерон и рассчитывается АРС до и через 1 и 2 часа после приёма 25 мг каптоприла. Снижение альдостерона менее чем на 30 % при сохранении подавления ренина свидетельствует

о положительной пробе [1]. Р. Mulatero и соавт. рекомендуют оценивать абсолютный уровень альдостерона; по мнению авторов, такая оценка имеет преимущество перед определением степени редукции [3].

Проба с флудрокортизоном. Осуществляется приём 0,1 мг флудрокортизона перорально каждые 6 часов в течение 4 дней, приём препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем К⁺ 4 раза в день для поддержания уровня калия около 4,0 ммоль/л; суточный натрийурез на уровне 3 ммоль/кг массы тела обеспечивается добавками, содержащими NaCl с медленным высвобождением и солью, получаемой с пищей. На 4-й день в 10 часов в положении пациента сидя определяют утренний альдостерон и АРП, в 7 и 10 часов — кортизол. Тест считается положительным, если на 4-й день альдостерон превышает 6 нг/дл (170 пмоль/л), АРП < 1 нг/мл/ч, уровень кортизола не ниже, чем при заборе в 7 часов (для исключения влияния АКГГ) [1].

Существует большая вариабельность как в выборе подтверждающего теста, так и в применяющихся пороговых уровнях. [3]. Подтверждающие тесты показывают не только умеренную чувствительность и умеренную положительную предсказующую ценность, но и высокую специфичность и высокую отрицательную предсказующую ценность и, таким образом, служат главным образом для исключения ПА после скрининга [64]. По результатам метаанализа, проведённого А.А. Leung и соавт. и включавшего 55 исследований и 3757 пациентов, было выявлено, что имеется большая вариабельность протоколов, интерпретации результатов, верификации диагноза. Отмечается высокая частота систематической ошибки. Дополнительная ценность подтверждающих тестов при высокой претестовой вероятности минимальна. В то же время результаты, ошибочно расцененные как отрицательные, приводят к увеличению пропущенных случаев. Авторы считают, что проведение подтверждающих тестов у пациентов с высокой вероятностью ПА основано на доказательствах низкого качества. Текущие рекомендации по подтверждающему тестированию, возможно, нуждаются в пересмотре [66].

Определение подтипа ПА необходимо для выбора метода лечения заболевания. Для пациентов с односторонним ПА эффективным методом лечения является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Двусторонние формы лечатся АМКР [1].

Компьютерная томография (КТ) надпочечников с контрастированием рассматривается как предпочтительный метод по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) из-за более низкого пространственного разрешения, получаемого с помощью магнитного резонанса. Методы визуализации демонстрируют низкую чувствительность

для обнаружения микроаденом (диаметр < 10 мм) и низкую специфичность для отличия АПА и двусторонней гиперплазии надпочечников, а также не позволяют дифференцировать АПА и несекретирующие аденомы надпочечников [1, 9, 21, 67]. Проведение КТ надпочечников необходимо для исключения адренокортикального рака [1, 9, 21, 25, 67]. КТ не обладает очень высокой чувствительностью для обнаружения одностороннего поражения. Так, у 35–41 % пациентов с высокой вероятностью АПА по клиническому фенотипу были обнаружены нормальные надпочечники, при этом доказана односторонняя гиперсекреция альдостерона [9, 21]. Надпочечники при ИГА могут быть нормальными на КТ или иметь узловые изменения [1].

Применение визуализации надпочечников как единственного метода для определения подтипа является недостаточным. Необходимым подтверждением односторонней гиперпродукции альдостерона является сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК) у всех пациентов, которые являются потенциальными кандидатами для хирургического лечения [1, 9, 21, 25, 63, 67]. Использование ССВЗК надпочечников снижает риск необоснованных адrenaлэктомий [1]. Исключением могут быть пациенты с ПА моложе 35 лет с уровнем альдостерона плазмы > 30 нг/дл, спонтанной гипокалиемией и односторонней аденомой надпочечника > 10 мм на КТ с нормальным контрлатеральным надпочечником, которым нет необходимости проводить катетеризацию надпочечниковых вен перед адrenaлэктомией [1, 9, 67].

ССВЗК — это технически сложная процедура, поскольку правая надпочечниковая вена невелика, и её может быть трудно обнаружить и провести канюлю. По данным обзора, включавшего 47 исследований, показатель успешности канюлирования правой надпочечниковой вены у 384 пациентов составил 74 %. Успешной катетеризации способствует КТ, которая может представить интервенционному рентгенологу информацию о расположении и анатомии вен надпочечников, особенно правой [67–69].

Сравнение результатов ССВЗК и методов визуализации показало, что результаты были конкордантны только в 44,6–68 % случаев [69]. С помощью ССВЗК определяют, один или оба надпочечника ответственны за избыток альдостерона. Способность ССВЗК предоставлять функциональную информацию об источнике гиперпродукции альдостерона при ПА делает его более точным, чем КТ, которая предоставляет информацию только о структуре [1, 25, 67, 69–74]. Чувствительность и специфичность ССВЗК для определения одностороннего поражения составляют 95 % и 100 % соответственно [1].

Вероятность излечения альдостеронизма (полной биохимической ремиссии) при хирургическом лечении на основе данных ССВЗК выше

по сравнению с результатами лечения, основанного только на данных КТ надпочечников [69]. Т.А. Williams и соавт. оценили результаты адrenaлэктомии у 761 пациента с диагностированным односторонним ПА. У 235 больных был основан на данных КТ, у 526 — на данных ССВЗК. Через 6 и 12 месяцев после адrenaлэктомии оценивались лабораторные данные: ренин, альдостерон, АРС, уровень калия. Отсутствие биохимической ремиссии обнаружено у 12 % больных, которым адrenaлэктомия выполнена на основании КТ, и у 2 % пациентов с ССВЗК [70]. Н. Umakoshi и соавт. сравнили результаты КТ и ССВЗК у 358 больных с повышенным альдостероном и односторонним поражением по данным КТ. Конкордантность выявлена у 90 % больных до 35 лет, у 79 % — от 35 до 40 лет, у 69 % — в группе 40 лет и старше. На основании этих результатов авторы делают вывод о необходимости ССВЗК перед адrenaлэктомией у пациентов старше 40 лет с ПА и односторонним поражением по КТ, так как конкордантность между результатами КТ и ССВЗК недостаточна [71]. Результаты исследования R. Ladurner и соавт. подтверждают низкую диагностическую точность КТ и МРТ для выявления одностороннего поражения у больных с ПА, которым была проведена лапароскопическая адrenaлэктомия. Из 152 пациентов, у которых с помощью ССВЗК было подтверждено одностороннее поражение, по данным МРТ были нормальные надпочечники с обеих сторон у 15 (17,2 %), по данным КТ — у 7 (8,5 %). У 3 (3,5 %) пациентов по МРТ и у 10 (10,2 %) пациентов по КТ выявлено одностороннее увеличение надпочечника при обнаружении гиперсекреции альдостерона в противоположном надпочечнике. У 15 (17,2 %) пациентов по МРТ и у 18 (22 %) пациентов по КТ выявлено двустороннее увеличение надпочечников, несмотря на одностороннюю гиперсекрецию, обнаруженную при проведении ССВЗК [75]. Таким образом, диагноз, основанный исключительно на визуализации надпочечников, в большинстве случаев недостаточен [70, 71, 74, 75]. Вместе с тем некоторые авторы высказывают сомнение в необходимости проводить ССВЗК всем больным с ПА. В исследовании SPARTACUS сравнивались группы больных с ПА. В одной из них адrenaлэктомия проведена на основании КТ (46 из 92 человек); у 46 пациентов по данным КТ не выявлено показаний к хирургическому лечению, и им проводилась терапия АМКР. В другой группе показания к хирургическому лечению определялись по результатам ССВЗК; адrenaлэктомия проведена у 46 из 92 человек. Результаты лечения, основанного на данных КТ или ССВЗК, не отличались при наблюдении в течение 1 года. В связи с этим авторы высказывают сомнение в обоснованности существующих рекомендаций по проведению ССВЗК для определения показаний к хирургиче-

скому лечению [76]. Такое заключение является спорным, так как существуют ограничения, связанные с данным исследованием [74, 77]. В исследование включались больные с более тяжёлым течением заболевания (критериями включения была АГ, требовавшая назначения трёх и более препаратов, и/или гипокалиемия $< 3,5$ ммоль/л); размеры сравниваемых групп недостаточны, чтобы судить о том, что КТ не хуже, чем ССЗБК, позволяет определить показания к адреналэктомии. Одностороннее поражение у половины пациентов в каждой из двух групп не соответствует частоте одностороннего поражения в популяции больных с ПА. Вызывает сомнение выбор первичной конечной точки — дневная доза гипотензивных препаратов. Таким образом, результаты исследования не являются основанием для сомнений в преимуществах ССЗБК для выявления односторонней гиперпродукции альдостерона [77].

ССЗБК не проводится при семейном ПА I и III типов, при которых всегда имеется двусторонняя гиперплазия надпочечников [75].

В ретроспективном многоцентровом исследовании AVSTAT оценивалась частота адреналэктомии, проведённой по результатам ССЗБК в 10 центрах в Европе и 6 центрах в Японии в период с 2006 по 2018 г. Частота выполнения ССЗБК среди 4818 пациентов с ПА составила 66,3 %. Успешная процедура была выполнена у 89,3 % пациентов (от 73,1 до 100 % в различных центрах). Одностороннее поражение выявлено у 36,9 % больных. Адреналэктомия проведена у 78 % пациентов с односторонним поражением в центрах Японии и у 91,4 % больных в Европе [78].

Таким образом, диагностика ПА и определение подтипа является сложной задачей. Проведение скрининга, подтверждение автономной гиперпродукции альдостерона и проведение обследования для отбора больных, подлежащих адреналэктомии, должны проводиться с применением современных методов диагностики и основываться на современных рекомендациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(5): 1889-1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
2. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(14): 1811-1820. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052
3. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, et al. Genetics, prevalence, screen-

ing and confirmation of primary aldosteronism: A position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020; 38(10): 1919-1928. doi: 10.1097/HJH.0000000000002510

4. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: Updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12): 3771-3783. doi: 10.1210/clinem/dgaa606

5. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: Uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens.* 2016; 34(11): 2253-2257. doi: 10.1097/HJH.0000000000001088

6. Buffolo F, Monticone S, Burrello J, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is primary aldosteronism still largely unrecognized? *Horm Metab Res.* 2017; 49(12): 908-914. doi: 10.1055/s-0043-119755

7. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2020; 173(1): 10-20. doi: 10.7326/M20-0065

8. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(1): 41-50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4

9. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: Practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019; 285: 126-148. doi: 10.1111/joim.12831

10. Turcu AF, Nhan W, Grigoryan S, Zhang L, Urban C, Liu H, et al. Primary aldosteronism screening rates differ with sex, race, and comorbidities. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(14): e025952. doi: 10.1161/JAHA.122.025952

11. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(1): 51-59. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30367-4

12. Chen ZW, Huang KC, Lee JK, Lin LC, Chen CW, Chang YY, et al.; TAIPAI study group. Aldosterone induces left ventricular subclinical systolic dysfunction: A strain imaging study. *J Hypertens.* 2018; 36(2): 353-360. doi: 10.1097/HJH.0000000000001534

13. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, Luatello B, Settanni F, Giraudo G, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens.* 2020; 38(9): 1841-1848. doi: 10.1097/HJH.0000000000002441

14. Fernández-Argüeso M, Pascual-Corrales E, Bengoa Rojano N, García Cano A, Jiménez Mendiguchía L, Araujo-Castro M. Higher risk of chronic kidney disease and progressive kidney function impairment in primary aldosteronism than in essential hypertension. Case-control study. *Endocrine.* 2021; 73(2): 439-446. doi: 10.1007/s12020-021-02704-2

15. Lin X, Ullah MHE, Wu X, Xu F, Shan SK, Lei LM, et al. Cerebro-cardiovascular risk, target organ damage,

and treatment outcomes in primary aldosteronism. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8: 798364. doi: 10.3389/fcvm.2021

16. Bioletto F, Bollati M, Lopez C, Arata S, Procopio M, Ponzetto F, et al. Primary aldosteronism and resistant hypertension: A pathophysiological insight. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(9): 4803. doi: 10.3390/ijms23094803

17. Tyfoxyliou E, Voulgaris N, Gravvanis C, Vlachou S, Markou A, Papanastasiou L, et al. High prevalence of primary aldosteronism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Biomedicines.* 2022; 10(9): 2308. doi: 10.3390/biomedicines10092308

18. Moustaki M, Paschou SA, Vakali EC, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism. *Endocrine.* 2022; 10.1007/s12020-022-03168-8. doi: 10.1007/s12020-022-03168-8

19. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, et al.; TAIPAI Study Group. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: A population study over 5 years. *J Hypertens.* 2017; 35(8): 1698-1708. doi: 10.1097/HJH.0000000000001361

20. Zennaro MC, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016; 77(3): 214-219. DOI: 10.1016/j.ando.2016.02.006

21. De Fremerville JB, Amar L. How to explore an endocrine cause of hypertension. *J Clin Med.* 2022; 11(2): 420. doi: 10.3390/jcm11020420

22. Scholl UI. Genetics of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2022; 79(5): 887-897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16498

23. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. Genetics in endocrinology: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(3): R101-R111. doi: 10.1530/EJE-17-0946

24. Prada ETA, Burrello J, Reincke M, Williams TA. Old and new concepts in the molecular pathogenesis of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2017; 70: 875-881. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10111

25. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020; 5: 100029. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100029

26. Scholl UI, Stulting G, Schewe J, Thiel A, Tan H, Nelson-Williams C, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet.* 2018; 50(3): 349-354. doi: 10.1038/s41588-018-0048-5

27. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, Göppner C, El Zein R, Jain V, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2018; 50(3): 355-361. doi: 10.1038/s41588-018-0053-8

28. Monticone S, Tetti M, Burrello J, Buffolo F, De Giovanni R, Veglio F, et al. Familial hyperaldosteronism type III. *J Hum Hypertens.* 2017; 31(12): 776-781. doi: 10.1038/jhh.2017.34

29. Reimer EN, Walenda G, Seidel E, Scholl UI. CACNA1H(M1549 V) mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 cells and is in-

hibited by mibefradil. *Endocrinology.* 2016; 157: 3016-3022. doi: 10.1210/en.2016-1170

30. Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, Blesneac I, Beltrand J, Polak M, et al. CACNA1H mutations are associated with different forms of primary aldosteronism. *EBioMedicine.* 2016; 13: 225-236. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.002

31. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2017; 167(9): 630-641. doi: 10.7326/M17-0882

32. Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(4): 385-396. doi: 10.1111/cen.13741

33. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al.; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(9): 689-699. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3

34. Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, Schalk BW, Bor HJ, Lenders JW, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: A cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2018; 68(667): e114-e122. doi: 10.3399/bjgp18X694589

35. Widimský J, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Linhart A, et al. Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study. *Blood Press.* 2020; 29(3): 191-198. doi: 10.1080/08037051.2020.1723406

36. Rossi E, Perazzoli F, Negro A, Magnani A. Diagnostic rate of primary aldosteronism in Emilia-Romagna, Northern Italy, during 16 years (2000–2015). *J Hypertens.* 2017; 35: 1691-1697. doi: 10.1097/HJH.0000000000001384

37. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension.* 2017; 69(5): 950-956. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952

38. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, Asakura H, Nakano S, Usukura M, et al. Prevalence of primary aldosteronism without hypertension in the general population: Results in Shika study. *Clin Exp Hypertens.* 2018; 40(2): 118-125. doi: 10.1080/10641963.2017.1339072

39. Alam S, Kandasamy D, Goyal A, Vishnubhatla S, Singh S, Karthikeyan G, et al. High prevalence and a long delay in the diagnosis of primary aldosteronism among patients with young-onset hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 94(6): 895-903. doi: 10.1111/cen.14409

40. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2018; 39: 1057-1088. doi: 10.1210/er.2018-00139

41. Burrello J, Monticone S, Losano I, Cavaglia G, Buffolo F, Tetti M, et al. Prevalence of hypokalemia and primary aldosteronism in 5100 patients referred to a tertiary hypertension unit. *Hypertension.* 2020; 75(4): 1025-1033. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14063

42. Stavropoulos K, Imprialos KP, Katsiki N, Petidis K, Kamparoudis A, Petras P, et al. Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: Is screening appropriate for everyone? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(5): 942-948. doi: 10.1111/jch.13291
43. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(11): 3331-3353. doi: 10.1210/clinem/dgab512
44. Li L, Yang G, Zhao L, Dou J, Gu W, Lv Z, et al. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with adrenal incidentaloma from a single center in China: A survey. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 3093290. doi: 10.1155/2017/3093290
45. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(2): G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467
46. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: Results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens*. 2020; 38(2): 332-339. doi: 10.1097/HJH.0000000000002250.
47. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, et al.; PAPY Study Investigators. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term. *Hypertension*. 2018; 71(4): 585-591. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10596
48. Gao H, Luo R, Li J, Tian H. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022; 10(12): 679. doi: 10.21037/atm-22-2272
49. Baron S, Amar L, Faucon AL, Blanchard A, Baffaloe L, Faucard C, et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration. *J Hypertens*. 2018; 36(7): 1592-1601. doi: 10.1097/HJH.0000000000001735
50. Guo Z, Poglitsch M, McWhinney BC, Ungerer JPJ, Ahmed AH, Gordon RD, et al. Aldosterone LC-MS/MS assay-specific threshold values in screening and confirmatory testing for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(11): 3965-3973. doi: 10.1210/jc.2018-01041
51. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Lucchiari M, Tetti M, Rabbia F, et al. Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2016; 34(5): 920-927. doi: 10.1097/HJH.0000000000000880
52. Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens*. 2015; 33(12): 2500-2511. doi: 10.1097/HJH.0000000000000727
53. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, Maiolino G, Berton C, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(9): 1441-1450. doi: 10.1515/cclm-2015-1094
54. Teruyama K, Naruse M, Tsuiki M, Kobayashi H. Novel chemiluminescent immunoassay to measure plasma aldosterone and plasma active renin concentrations for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2022; 36(1): 77-85. doi: 10.1038/s41371-020-00465-5
55. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, Cesari M, Seccia TM, Plebani M, et al.; PAPY Study Investigators. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5): e005574. doi: 10.1161/JAHA.117.005574
56. Veldhuizen GP, Alnazer RM, Kroon AA, de Leeuw PW. Confounders of the aldosterone-to-renin ratio when used as a screening test in hypertensive patients: A critical analysis of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23(2): 201-207. doi: 10.1111/jch.14117
57. Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, et al. Intraindividual variability of aldosterone concentrations in primary aldosteronism: Implications for case detection. *Hypertension*. 2021; 77(3): 891-899. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16429
58. Mirfakhraee S, Rodriguez M, Ganji N, Auchus RJ, Hamidi O. A real saline challenge: Diagnosing primary aldosteronism in the setting of chronic kidney disease. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2021; 9: 23247096211034337. doi: 10.1177/23247096211034337
59. Alnazer RM, Veldhuizen GP, Kroon AA, de Leeuw PW. The effect of medication on the aldosterone-to-renin ratio. A critical review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23(2): 208-214. doi: 10.1111/jch.14173
60. Jędrusik P, Symonides B, Lewandowski J, Gaciong Z. The effect of antihypertensive medications on testing for primary aldosteronism. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 684111. doi: 10.3389/fphar.2021.684111
61. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, Wolley M, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Effect of moxonidine on the aldosterone/renin ratio in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(6): 2039-2043. doi: 10.1210/jc.2016-3821
62. Baudrand R, Guarda FJ, Torrey J, Williams G, Vaidya A. Dietary sodium restriction increases the risk of misinterpreting mild cases of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 3989-3996. doi: 10.1210/jc.2016-1963
63. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77(3): 179-186. doi: 10.1016/j.ando.2016.05.001
64. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77: 202-207. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.007
65. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*; 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Dedov II, Melnichenko GA (eds). *Endocrinology: National guidelines*; 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].

66. Leung AA, Symonds CJ, Hundemer GL, Ronksley PE, Lorenzetti DL, Pasieka JL, et al. Performance of confirmatory tests for diagnosing primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2022; 79(8): 1835-1844. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19377
67. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, Lenders JWM, Reincke M, Satoh F, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: A position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020; 38(10): 1929-1936. doi: 10.1097/HJH.0000000000002520
68. Omura K, Ota H, Takahashi Y, Matsuura T, Seiji K, Arai Y, et al. Anatomical variations of the right adrenal vein: Concordance between multidetector computed tomography and catheter venography. *Hypertension*. 2017; 69(3): 428-434. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08375
69. Tezuka Y, Yamazaki Y, Nakamura Y, Sasano H, Satoh F. Recent development toward the next clinical practice of primary aldosteronism: A literature review. *Biomedicine*. 2021; 9(3): 310. doi: 10.3390/biomedicine9030310
70. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozoza J, Adolf C, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018; 72(3): 641-649. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11382
71. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88(5): 645-651. doi: 10.1111/cen.13582

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Енисеева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9069-3570

Для переписки

Енисеева Елена Сергеевна, eniseeva-irk@yandex.ru

72. Wolley MJ, Stowasser M. New advances in the diagnostic work-up of primary aldosteronism. *J Endocr Soc*. 2017; 1: 149-161. doi: 10.1210/js.2016-1107
73. Wolley M, Thuzar M, Stowasser M. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(3): 101400. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101400
74. Loberg C, Antoch G, Stegbauer J, Dringenberg T, Steuwe A, Fürst G, et al. Update: Selective adrenal venous sampling (AVS) – Indication, technique, and significance. *Rofa*. 2021; 193(6): 658-666. doi: 10.1055/a-1299-1878
75. Ladurner R, Sommerey S, Buechner S, Dietz A, Degenhart C, Hallfeldt K, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest*. 2017; 47(5): 372-377. doi: 10.1111/eci.12746
76. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, et al.; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: An outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(9): 739-746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0
77. Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E, Monticone S, Catena C, Sechi LA, et al. The SPARTACUS trial: Controversies and unresolved issues. *Horm Metab Res*. 2017; 49(12): 936-942. doi: 10.1055/s-0043-120524
78. Ohno Y, Naruse M, Beuschlein F, Schreiner F, Parasiliti-Caprino M, Deinum J, et al. Adrenal venous sampling-guided adrenalectomy rates in primary aldosteronism: Results of an international cohort (AVSTAT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3): e1400-e1407. doi: 10.1210/clinem/dgaa706

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Elena S. Eniseeva – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Advanced Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9069-3570

Corresponding author

Elena S. Eniseeva, eniseeva-irk@yandex.ru

Получена 31.10.2022

Принята 5.12.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 31.10.2022

Accepted 5.12.2022

Published 12.12.2022

СЕЛЕН В НАНОФОРМЕ: ТОКСИЧНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящён обобщению данных о токсичности и безопасности применения наноразмерных форм селена. Показано, что в природе селен существует преимущественно в виде селената (Se^{6+}), селенита (Se^{4+}), селенида (Se^{2-}) и элементарного селена (Se^0); при этом последний нерастворим в водных средах, менее токсичен и биологически инертен. В виде наноразмерных частиц элементарный селен не только является биосовместимым, но и обладает противоопухолевой, антимикробной активностью.

Показано, что элементарный селен в форме наночастиц может модулировать активность антиоксидантной системы и системы детоксикации. Продемонстрирован дозозависимый эффект действия селена в наноразмерной форме. Приведены данные о том, что в высоких концентрациях (выше 2 мг Se на кг веса животного) наночастицы селена способны вызывать развитие селен-индуцированной токсичности у млекопитающих.

Показано, что элементарный селен в форме наночастиц может влиять на иммунорегуляцию, репродуктивную функцию, работу почек и печени, модулировать активность антиоксидантной системы и системы детоксикации, а также в высоких концентрациях (выше 2 мг Se на кг веса животного) вызывать развитие селен-индуцированной токсичности как у млекопитающих, так и у рыб. При этом для последних было показано, что наночастицы селена являются более токсичными, чем неорганический селен, и вызывают более острую реакцию организма на воздействие даже низкими концентрациями, возможно, связанную с гипераккумуляцией селена в тканях, что ещё раз напоминает о необходимости учёта проблем экотоксичности нанокompозитов селена.

Ключевые слова: наночастицы селена, токсичность, экотоксичность

Для цитирования: Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г. Селен в наноформе: токсичность и безопасность. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 24-32. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-24-32

SELENIUM IN NANOFORM: TOXICITY AND SAFETY

Shurygina I.A., Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygin M.G.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The review is devoted to the compilation of data on the toxicity and safety of using nanosized forms of selenium. It is shown that in nature selenium exists mainly in the form of selenate (Se^{6+}), selenite (Se^{4+}), selenide (Se^{2-}) and elemental selenium (Se^0), while the latter is insoluble in aqueous media, less toxic and biologically inert. Elemental selenium in the form of nanosized particles is not only biocompatible, but also has antitumor and antimicrobial activity.

It was shown that elemental selenium in the form of nanoparticles can modulate the activity of the antioxidant and detoxification systems. A data on the dose-dependent effect of selenium in nanosized form was presented. It was demonstrated that selenium nanoparticles in high concentrations (above 2 mg of Se per 1 kg of animal weight) can cause the development of selenium-induced toxicity in mammals.

It was shown that elemental selenium in the form of nanoparticles can affect immunoregulation, reproductive function, kidney and liver function, can modulate the activity of the antioxidant and detoxification systems, and in high concentrations (above 2 mg of Se per 1 kg of animal weight) it can cause the development of selenium-induced toxicity both in mammals and fish. At the same time, it was shown that for fish selenium nanoparticles are more toxic than inorganic selenium and cause a more acute reaction of the body to exposure to even low concentrations, which is possibly associated with hyperaccumulation of selenium in tissues. This fact once again reminds us of the need to take into account the problems of ecotoxicity of selenium nanocomposites.

Key words: *selenium nanoparticles, toxicity, ecotoxicity*

For citation: Shurygina I.A., Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygin M.G. Selenium in nanoform: Toxicity and safety. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 24-32. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-24-32

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня нанотехнологии затрагивают практически все сферы деятельности, среди которых одно из приоритетных мест занимает медицина. Благодаря малому размеру, площади и модификации поверхности, а также поверхностному заряду, лучшей растворимости и своей многофункциональности наночастицы являются уникальными биологически активными объектами. Их применение позволяет решать многие биофармацевтические и фармакокинетические проблемы. Наночастицы повышают терапевтическую эффективность препаратов, улучшают водорастворимость соединений, позволяют целенаправленно доставлять лекарства [1–4], обладают уникальными свойствами, не характерными для веществ, входящих в состав наноконструктов в ненадлежащем состоянии [5, 6].

Особое место занимают наноконструкты, содержащие эссенциальные вещества, которые входят в состав ферментных систем млекопитающих. Немаловажную роль среди них играет селен (Se). Это незаменимый биологически активный микроэлемент, входит в состав селенопротеинов [7]. Так, в качестве селеноцистеина Se входит в состав антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и селенопротеин Р. В этих ферментах Se действует как редокс-центр и необходим для поддержания биохимической активности ферментов. Также Se участвует в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза, воспалительных и иммунологических реакций за счёт регуляции экспрессии воспалительных генов на эпигенетическом уровне [8], углеводном обмене, проявляет высокую реактивность к окислителям [9, 10], влияет на репродуктивное здоровье, поддержание функции мозга при болезни Альцгеймера [11], а также обладает нейропротективными свойствами [12], противоопухолевой активностью, выступая в качестве индуктора апоптоза раковых клеток [13–15], является высокоэффективным антиоксидантом пролонгированного действия в регенеративной медицине [16–20].

Дефицит Se связан с многочисленными заболеваниями человека [21]. В то же время избыточное содержание Se может быть токсичным и приводить к селенозу.

За последние десятилетия проведено много исследований, которые позволили выявить значительный биомедицинский потенциал наночастиц селена. Однако наряду с благоприятными результатами очень важно изучить негативное влияние и возможные побочные эффекты, связанные с использованием наноселена.

Наночастицы способны проникать в организм человека ингаляционным, пероральным, парентеральным путями и взаимодействовать с внутриклеточными структурами и макромолекула-

ми в течение длительного времени. Затем наночастицы могут распределяться в различные органы, где они способны оставаться в той же структуре или модифицироваться, метаболизироваться. К сожалению, на сегодняшний день не существует однозначной информации о том, являются ли наночастицы абсолютно безопасными для человека или обладают определённой токсичностью. Таким образом, изучение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции наночастиц, механизмов взаимодействия с живыми системами необходимо для понимания их активности, поведения в биологических системах и потенциальной опасности *in vivo*.

ФОРМЫ СУЩЕСТВОВАНИЯ СЕЛЕНА

В природе селен существует преимущественно в виде селената (Se^{6+}), селенита (Se^{4+}), селенида (Se^{2-}) и элементарного селена (Se^0), при этом последний нерастворим в водных средах, менее токсичен и биологически инертен. Однако было обнаружено, что в виде наноразмерных частиц элементарный селен не только является биосовместимым, но и обладает рядом биологических активностей (противоопухолевой, антимикробной, протекторной) [22–25].

ТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНА В НАНОФОРМЕ ДЛЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Подавляющее большинство исследований свидетельствуют о том, что элементарный селен в виде наночастиц является для млекопитающих менее токсичным, чем неорганический или органический селен [26]. Так, например, из опытов, проведённых на мышах линии Kunming, были получены данные о том, что химически синтезированные наночастицы селена в 7 раз менее токсичны, чем селенит (полулетальная доза (LD_{50}) составила 113 и 15 мг Se на кг веса соответственно), и в 3,5 раза менее токсичны, чем селенометионин (LD_{50} – 92,1 и 25,6 мг Se на кг веса соответственно) [27–29].

Известно, что в низких концентрациях наночастицы селена не оказывают никакого токсического воздействия на организм животных (исследуемые параметры статистически значимо не отличаются от таковых в контрольной группе); высокие концентрации (выше 3 мг на кг веса животного) вызывают изменения, характерные для воздействия высокими дозами неорганического селена, хотя и менее выраженные [28, 30–32].

При изучении острой и субхронической токсичности наночастиц селена, покрытых полисахаридами и протеинами, выявлена низкая острая пероральная токсичность у мышей линии ICR и крыс

линии Sprague – Dawley. Оценка субхронической токсичности продемонстрировала, что пероральная концентрация нанокмполита, не вызывающая видимого эффекта, составляла менее 200 мкг Se на кг веса в день, что примерно в 30 раз превышает допустимый верхний уровень содержания Se в организме человека. Данный нанокмполит не оказал значительного повреждения основных органов, включая печень, селезёнку, сердце, почки и лёгкие [33].

Классическим симптомом токсичного воздействия селена на организм считается подавление роста, что наблюдается при воздействии высокими концентрациями наночастиц селена. Например, снижение массы тела животных продемонстрировано в эксперименте с крысами линии Sprague – Dawley при пероральном введении в течение двух недель наночастиц селена (размер наночастиц – 80 нм), полученных путём восстановления селенита натрия аскорбиновой кислотой в присутствии хитозана, в концентрациях, превышающих 2 мг Se на кг массы тела. При этом введение животным наночастиц в концентрациях 0,2 и 0,4 мг Se на кг массы тела стимулировало их рост, а доза в 8 мг Se на кг веса подавляла рост животных уже после первой недели применения [34].

В эксперименте, проведённом на мышах линии Kunming, наночастицы селена размером 20–60 нм, полученные химическим восстановлением селенита глутатионом, также подавляли рост животных в концентрации 4 и 6 мг Se на кг веса, хотя и менее эффективно, чем селенит. При этом внесение наночастиц селена в концентрации 6 мг Se на кг веса полностью подавляло рост в течение первых трёх дней, после чего наблюдалось восстановление скорости роста [28].

Внесение в рацион крыс линии Sprague – Dawley на протяжении 13 недель наночастиц селена размером 20–60 нм в концентрации 4 и 5 ppm (parts per million) Se приводило к снижению массы тела у самцов с 8-й недели эксперимента, а у самок – с 6-й и 5-й недель соответственно, хотя эффект был менее выражен, чем при воздействии селенитом или белком, обогащённым селеном [30]. Однако в работе указывается, что при проведении предварительного эксперимента, в процессе которого в течение 13 недель крысам вводили наночастицы селена в концентрации 6 ppm, наблюдалась гибель животных; при этом статистически значимых различий в уровне смертности при использовании наноселена, селенита или белка, обогащённого селеном, не наблюдалось [30].

Другие исследователи не обнаружили разницы между токсическим воздействием наночастиц Se или селенита натрия. Самкам крыс вводили перорально в течение 28 дней либо 0,05, 0,5 или 4 мг Se на кг массы тела в сутки в виде наночастиц селена размером 20 нм, либо 0,05 или 0,5 мг Se на кг массы тела в сутки в виде селенита натрия.

Самцам крыс вводили 4 мг Se на кг массы тела в сутки в виде наночастиц селена. Установлено, что при высоких дозах наночастиц селена наблюдалась токсичность. При всех дозах при приёме наночастиц селена и при дозе селенита натрия 0,5 мг Se на кг массы тела в сутки наблюдалось снижение массы тела по сравнению с контролем. Относительная масса печени была увеличена при использовании Se в дозе 0,5 мг Se на кг массы тела в сутки как в виде наночастиц, так и в виде селенита натрия. При этом не обнаружено влияния на нейротрансмиттеры мозга или гематологические показатели по сравнению с контролем. Из полученных данных авторы делают вывод о том, что селен в наноформе и ионный Se оказывают сходную токсичность [35].

Работа, проведённая на мышах Swiss, которые в течение 14 дней получали наночастицы селена диаметром 80–220 нм, синтезированные биологическим методом с использованием в качестве продуцента *Bacillus* sp. MSh-1, показала, что наночастицы в концентрации 20 мг Se на кг веса вызывали не только снижение массы тела, но и 20%-ю гибель животных, тогда как внесение более низких концентраций не вызывало отставания в росте и не приводило к гибели животных. В данном эксперименте биогенные наночастицы селена проявляли токсичность, в 26 раз меньшую по сравнению с диоксидом селена (LD_{50} – 198,1 и 7,35 мг Se на кг веса соответственно) [31].

Другие исследователи отмечают, что даже высокие дозы селена в наноформе не подавляют рост и не вызывают повреждения печени и почек, а также изменения гематологических показателей у здоровых мышей [26].

Ещё одним широко известным токсическим эффектом, проявляющимся в результате воздействия высоких концентраций селена, является реакция гепатотоксичности. Так, при пероральном введении наночастиц селена в течение двух недель в концентрации 8 мг Se на кг веса у крыс наблюдалось увеличение печени, а также гистопатологические изменения, такие как фокальный некроз и дегенерация гепатоцитов. Кроме того, в крови животных повышалась активность печёночных ферментов: аланиновой, аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, что также указывало на повреждение печени [34]. Подобным образом увеличение относительной массы печени и повышение активности аланиновой аминотрансферазы в крови у самцов и самок было продемонстрировано при длительном употреблении крысами наночастиц селена в концентрации 5 ppm; в то же время при воздействии концентрациями 4 и 5 ppm наблюдалась вакуольная дегенерация гепатоцитов [30].

По другим данным, при введении самкам крыс перорально в течение 28 дней 0,05, 0,5 или 4 мг Se на кг массы тела в сутки в виде наночастиц разме-

ром 20 нм не было отмечено никаких гистологических изменений в печени животных [35].

Помимо патологии печени в исследовании, проведённом с крысами линии Sprague — Dawley в течение 14 дней, были обнаружены изменения в других органах животных, свидетельствующие о различной степени увеличения почек, лёгких и селезёнки, вызванной употреблением наночастиц селена в концентрации, превышающей 2 мг Se на кг массы тела; в то же время исследования сердца, тестикул и тимуса указывали на атрофию этих органов. Изменения в структуре органов были продемонстрированы на гистопатологических препаратах животных, получавших наночастицы селена в концентрации 8 мг Se на кг массы тела. Так, на препаратах почек были обнаружены признаки гломерулонефрита и некробиоза отдельных клеток почечных канальцев; на срезах лёгких наблюдались точечные кровоизлияния, сопровождающиеся заполнением интраальвеолярного и бронхиального просветов эритроцитами, а также утолщение эпителиальных перегородок. Кортикальная зона тимуса на гистологических препаратах крыс, получавших наночастицы селена в высоких концентрациях, была тоньше, чем в контрольных образцах, и граница между корковой зоной и мозговой не была чёткой; на препаратах тестикул были выделены атрофия семенных канальцев, нарушение сперматогенеза, а также повышенное число повреждённых семенных канальцев. Кроме того, TUNEL-окрашивание препаратов показало, что количество апоптотических клеток было выше в препаратах органов крыс, получавших наночастицы селена в концентрациях 4 и 8 мг селена на кг веса тела [34]. Увеличение массы селезёнки, головного мозга и сердца также наблюдалось у самцов крыс, селезёнки и сердца — у самок, получавших в течение 13 недель наночастицы селена в концентрации 5 ppm [30].

Помимо изменения активности печёночных ферментов, высокие концентрации наночастицы селена могут вызывать изменения других биохимических показателей крови, например, повышение активности креатинфосфокиназы [31], повышение [31] или снижение [30] количества гемоглобина и эритроцитов, увеличение содержания общего билирубина, креатинина, мочевины, триглицеридов [31], холестерина [31, 34]. Также у животных наблюдалось повышение количества лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита [31].

Под действием наночастиц селена могут изменяться показатели окислительного стресса (снижение количества малонового диальдегида и восстановленного глутатиона) и активность ферментов детоксикации в тканях (увеличение активности глутатион-S-трансферазы в 2 раза по сравнению с контролем) [28], уменьшение окисления липидов и белков, повышение глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы [36], что указы-

вает на системные изменения, вызванные воздействием наночастиц селена.

При локальном введении в зону перелома нанокompозита селена и арабиногалактана у кроликов методом термометрии установлено, что на 9–21-е сутки после операции отмечалось статистически значимое увеличение температурных показателей в области операционной раны по сравнению с контрольными величинами, что может быть проявлением активизации обменных процессов в зоне репарации в связи с наличием дополнительного источника селена [37, 38]. При этом в зоне травматического повреждения наблюдается низкая интенсивность минерализации формирующейся костной мозоли [39, 40].

ТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНА В НАНОФОРМЕ ДЛЯ ОБЪЕКТОВ БИОЦЕНОЗА

Хотя селен в виде наночастиц в высоких концентрациях вызывает изменения, затрагивающие практически все функции организма, его воздействие на организм млекопитающих оказывается менее токсичным, чем при воздействии селена в виде неорганических или органических соединений.

У рыб, напротив, наблюдается совершенно иная реакция на воздействие соединениями селена. При сравнении токсичности наночастиц селена и селенита в отношении рыб видов *Pangasius hypophthalmus* и *Oryzias latipes* было показано, что действие наночастиц является более агрессивным. Наночастицы, синтезированные биологическим методом при помощи экстракта *Labeo rohita*, активнее вызывали гибель *Pangasius hypophthalmus* в условиях эксперимента, и LC_{50} через 96 ч воздействия для наночастиц составила 3,97 мг/л, тогда как для неорганического селена LC_{50} составила 5,82 мг/л [41].

В исследовании воздействия наночастиц селена размером 20–60 нм, синтезированных путём восстановления селенита глутатионом, на *Oryzias latipes* было показано, что наночастицы вызывали 100%-ю смертность в концентрации 3,2 мг Se на литр, тогда как селенит в концентрации 2 мг/л приводил только к 10%-й смертности, а в концентрации 8 мг/л — к 80%-й гибели рыб. При этом рассчитанное значение LC_{50} по прошествии 48 ч для наночастиц составило 1,0 мг Se на литр, а для селенита — 4,7 мг Se на литр [42].

Оценка влияния химически синтезированных наночастиц селена разного размера (25–90 и 50–250 нм), полученных в результате восстановления селенита глутатионом, и биологически синтезированных наночастиц (100–350 нм) на эмбрионы рыб вида *Danio rerio* показала более высокую токсичность химически синтезированных наночастиц селена. В работе было продемонстрировано,

что через 72 ч после оплодотворения икринок наиболее высокая смертность наблюдалась при инкубации с химически синтезированными наночастицами, для которых даже при концентрации в 1 мг/л Se вызывал 56%-ю смертность, в то время как при воздействии селенита или биологически синтезированных наночастиц гибель в этот период инкубации не наблюдалась [43].

Токсичность химически и биологически синтезированных наночастиц для эмбрионов *Danio rerio* также оценивались по снижению скорости выхода эмбрионов из икринок; в данном случае химически синтезированные наночастицы с частицами меньшего размера показали наибольшую токсичность. Более того, скорость выхода замедлялась даже при низких концентрациях химически синтезированных наночастиц (от 0,2 мг/л), и через 72 ч после оплодотворения (период, когда в контроле наблюдался 100%-й выход из икринок) наблюдался выход только 75 % эмбрионов, в то время как токсичное воздействие селенита, химически и биологически синтезированных наночастиц, с частицами большего размера наблюдалось только при концентрациях выше 2 мг/л Se. С увеличением концентрации химически синтезированных наночастиц скорость выхода снижалась в большей степени, и только 25 % эмбрионов покинули икринки через 72 ч при концентрации 5 мг Se на литр. Снижение скорости выхода из икринок авторы связывают с возможным ингибированием наночастицами селена инкубационного фермента хорионазы [43].

Помимо непосредственного влияния на жизнедеятельность рыб наночастицы селена оказывают воздействие на функционирование органов и систем. Так, у *Oryzias latipes* после 10 дней инкубации с наночастицами в концентрации 100 мкг Se на литр наблюдалось гипер накопление селена в печени, которое было в 6 раз выше, чем при инкубации с селенитом в соответствующей концентрации. Кроме того, наночастицы также вызывали более эффективное накопление селена в жабрах и мышцах по сравнению с селенитом, причём различия варьировали от 2 до 4 раз. При изучении выведения селена из организма рыб (после 10 дней воздействия селенитом и наночастицами селена их на 7 суток помещали в воду, не содержащую селен) концентрация селена в мышцах несколько снижалась (42,5 % для селенита и 36,5 % для наночастиц), тогда как в печени и жабрах его концентрация существенно не изменялась [43].

В экспериментах по элиминации скорость клиренса селена в течение 7 дней составляла 2,34 мкг Se/(кг ч) для селенита и 8,7 мкг Se/(кг ч) для наночастиц, что авторы связывают с более слабым включением наночастиц селена в состав селенопротеинов. Однако, несмотря на более высокую скорость клиренса, наночастицы обеспечивали активную аккумуляцию селена в печени и в жабрах

рыб, в связи с чем концентрация селена в этих органах оставалась после 7 дней элиминации по-прежнему высокой [43].

Гипераккумуляция селена наблюдалась также в печени, жабрах и ткани мозга в эксперименте с рыбами вида *Pangasius hypophthalmus* при воздействии наночастиц в концентрациях от 2,5 до 4,0 мг Se на литр; подобный эффект был продемонстрирован и при инкубации с неорганическим селеном, однако только при более высоких его концентрациях (от 4,5 до 6,0 мг/л). В то же время в данном исследовании в мышцах наночастицы накапливались в меньшей степени, чем неорганический Se, и активно выводились из организма. В печени *Pangasius hypophthalmus* после воздействия наночастиц и неорганического Se при гистопатологическом анализе был обнаружен ряд морфологических изменений, таких как зернистая дистрофия, очаговый некроз, интерстициальный отёк, кровоизлияние, гипертрофия гепатоцитов, наличие пикнотических ядер и крупных вакуолей. В жабрах также наблюдались изменения, такие как утолщение эпителия первичных пластинок, скручивание вторичных пластинок, гиперплазия эпителия и слияние вторичных пластинок [41].

Кроме того, в исследовании воздействия селена в форме наночастиц на организм рыб *Pangasius hypophthalmus* [41] было продемонстрировано, что наночастицы влияют на антиоксидантную систему (активность каталазы повышалась на 244–514 %, тогда как активность супероксиддисмутазы ингибировалась в печени, жабрах и ткани головного мозга), систему детоксикации (активность глутатион-S-трансферазы возрастала на 153–374 % в печени, жабрах и ткани головного мозга), а также на активность ферментов, связанных с повреждением печени и тканей (активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз повышалась в мышцах, печени, жабрах и в ткани мозга на 181–689 и на 94–315 % соответственно). При этом активность ферментов повышалась или ингибировалась при воздействии как низкими концентрациями наночастиц, так и высокими (от 2,5 до 4,0 мг/л).

Подобное ингибирование активности супероксиддисмутазы наблюдалось также в печени *Oryzias latipes*, при этом наночастицы проявляли более мощные ингибирующие свойства, чем селенит, и увеличивали концентрацию в печени глутатион-S-трансферазы, в то время как селенит не оказывал никакого видимого влияния [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведённых данных можно сделать выводы о том, что элементарный селен в форме наночастиц может влиять на иммунорегуляцию, репродуктивную функцию, работу почек и в большей степени печени, модулировать активность ан-

тиоксидантной системы и системы детоксикации, а также в высоких концентрациях (выше 2 мг Se на кг веса животного) вызывать развитие селен-индуцированной токсичности как у млекопитающих, так и у рыб. При этом для последних было показано, что наночастицы селена являются более токсичными, чем неорганический селен, и вызывают более острую реакцию организма на воздействие даже низкими концентрациями, возможно, связанную с гипераккумуляцией селена в тканях, что ещё раз напоминает о необходимости учёта проблем экотоксичности нанокмпозитов селена [44].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chenthamara D, Subramaniam S, Ramakrishnan SG, Krishnaswamy S, Essa MM, Lin FH, et al. Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. *Biomater Res.* 2019; 23: 20. doi: 10.1186/s40824-019-0166-x
- Khan AU, Khan M, Cho MH, Khan MM. Selected nanotechnologies and nanostructures for drug delivery, nanomedicine and cure. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2020; 43(8): 1339-1357. doi: 10.1007/s00449-020-02330-8
- Chaudhary S, Umar A, Mehta SK. Surface functionalized seleniumnanoparticles for biomedical applications. *J Biomed Nanotechnol.* 2014; 10(10): 3004-3042. doi: 10.1166/jbn.2014.1985
- Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Нанокмпозиты селена — перспективы применения в онкологии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2020; 27(1): 81-86. [Shurygina IA, Shurygin MG. Selenium nanocomposites — the prospects of application in oncology. *Journal of New Medical Technologies.* 2020; 27(1): 81-86. (In Russ.)]. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16517
- Fadeeva TV, Shurygina IA, Sukhov BG, Rai MK, Shurygin MG, Umanets VA, et al. Relationship between the structures and antimicrobial activities of argentic nanocomposites. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* 2015; 79(2): 273-275. doi: 10.3103/S1062873815020094
- Shurygina IA, Shurygin MG, Sukhov BG. Nanobiocomposites of metals as antimicrobial agents. In: *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 2016: 167-186. doi: 10.1016/B978-0-12-803642-6.00008-3
- Khurana A, Tekula S, Saifi MA, Venkatesh P, Goudgu C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomed Pharmacother.* 2019; 111: 802-812. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.146
- Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(1): 154-162. doi: 10.1093/ajcn/80.1.154
- Casari AM, Ignasiak MT, Chuang CY, Vieira B, Padilha NB, Carroll L, et al. Selenium-containing indolyl compounds: Kinetics of reaction with inflammation-associated oxidants and protective effect against oxidation of extracellular matrix proteins. *Free Radic Biol Med.* 2017; 113: 395-405. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.344
- Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, Forrest ML, Stroeve P, Mahmoudi M. Toxicity of nanomaterials. *Chem Soc Rev.* 2012; 41(6): 2323-2343. doi: 10.1039/c1cs15188f
- Jin N, Zhu H, Liang X, Huang W, Xie Q, Xiao P, et al. Sodium selenate activated Wnt/ β -catenin signaling and repressed amyloid- β formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2017; 297: 36-49. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.006
- Amani H, Habibey R, Shokri F, Hajmiresmail SJ, Akhavan O, Mashaghi A, et al. Selenium nanoparticles for targeted stroke therapy through modulation of inflammatory and metabolic signaling. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 6044. doi: 10.1038/s41598-019-42633-9
- Xu B, Zhang Q, Luo X, Ning X, Luo J, Guo J, et al. Selenium nanoparticles reduce glucose metabolism and promote apoptosis of glioma cells through reactive oxygen species-dependent manner. *Neuroreport.* 2020; 31(3): 226-234. doi: 10.1097/WNR.0000000000001386
- Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Биостанции СТ. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(6): 48-53. [Trukhan IS, Dremina NN, Lozovskaya EA, Shurygina IA. Assessment of potential cytotoxicity during vital observation at the Biostation CT. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(6): 48-53. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.6
- Сухов Б.Г., Ганенко Т.В., Погодаева Н.Н., Кузнецов С.В., Силкин И.И., Лозовская Е.А., и др. *Средство, обладающее противоопухолевой активностью на основе нанокмпозитов арабиногалактана с селеном, и способы получения таких нанобиокмпозитов:* Пат. № 2614363 Рос. Федерация; МПК B82B 3/00 (2006.01), A61K 33/04 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). № 2015132794; заявл. 05.08.2015; опубл. 24.03.2017. Бюл. № 9. [Sukhov BG, Ganenko TV, Pogodaeva NN, Kuznetsov SV, Silkin II, Lozovskaya EA, et al. *Agent with antitumor activity based on arabinogalactan nanocomposites with selenium and methods for preparation of such nanobiocomposites:* Patent No. 2614363 of the Russian Federation. 2017; (9). (In Russ.)].
- Tan HW, Mo HY, Lau ATY, Xu YM. Selenium species: Current status and potentials in cancer prevention and therapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 20(1): 75. doi: 10.3390/ijms20010075
- Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 4: 31-37. [Shurygina IA, Shurygin MG. Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine. *Siberian Medical Review.* 2018; 4: 31-37. (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37
- Qiao L, Dou X, Yan S, Zhang B, Xu C. Biogenic selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 alleviate diquat-induced intestinal barrier dysfunction in C57BL/6 mice through their antioxidant activity. *Food Funct.* 2020; 11(4): 3020-3031. doi: 10.1039/d0fo00132e
- Bai K, Hong B, He J, Huang W. Antioxidant capacity and hepatoprotective role of chitosan-stabilized selenium nanoparticles in concanavalin A-induced liver injury in mice. *Nutrients.* 2020; 12(3): 857. doi: 10.3390/nu12030857

20. Shurygina IA, Shurygin MG. Nanoparticles in wound healing and regeneration In: *Metal Nanoparticles in Pharma*. 2017; 21-38. doi: 10.1007/978-3-319-63790-7_2
21. Vinceti M, Filippini T, Cilloni S, Bargellini A, Vergoni AV, Tsatsakis A, et al. Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges (Review). *Mol Med Rep*. 2017; 15(5): 3323-3335. doi: 10.3892/mmr.2017.6377
22. Wadhvani SA, Shedbalkar UU, Singh R, Chopade BA. Biogenic selenium nanoparticles: Current status and future prospects. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016; 100(6): 2555-2566. doi: 10.1007/s00253-016-7300-7
23. Skalickova S, Milosavljevic V, Cihalova K, Horky P, Richtera L, Adam V. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. 2017; 33: 83-90. doi: 10.1016/j.nut.2016.05.001
24. Han HW, Patel KD, Kwak JH, Jun SK, Jang TS, Lee SH, et al. Selenium nanoparticles as candidates for antibacterial substitutes and supplements against multidrug-resistant bacteria. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 1028. doi: 10.3390/biom11071028
25. Lesnichaya M, Perfilova A, Nozhkina O, Gazizova A, Graskova I. Synthesis, toxicity evaluation and determination of possible mechanisms of antimicrobial effect of arabinogalactan-capped selenium nanoparticles. *J Trace Elem Med Biol*. 2022; 69: 126904. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126904
26. Sun F, Wang J, Wu X, Yang CS, Zhang J. Selenium nanoparticles act as an intestinal p53 inhibitor mitigating chemotherapy-induced diarrhea in mice. *Pharmacol Res*. 2019; 149: 104475. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104475
27. Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, Bao YP. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors*. 2001; 15(1): 27-38. doi: 10.1002/biof.5520150103
28. Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci*. 2005; 76(10): 1099-1109. doi: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
29. Wang H, Zhang J, Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42: 1524-1533. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
30. Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague – Dawley rats. *Life Sci*. 2005; 76(17): 1989-2003. doi: 10.1016/j.lfs.2004.09.026
31. Shakibaie M, Shahverdi AR, Faramarzi MA, Hossainzadeh GR, Rahimi HR, Sabzevari O. Acute and subacute toxicity of novel biogenic selenium nanoparticles in mice. *Pharm Biol*. 2013; 51(1): 58-63. doi: 10.3109/13880209.2012.710241
32. Kuršvietienė L, Mongirdienė A, Bernatoniene J, Šulinskienė J, Stanevičienė I. Selenium anticancer properties and impact on cellular redox status. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(1): 80. doi: 10.3390/antiox9010080
33. Zhang Z, Du Y, Liu T, Wong KH, Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater Sci*. 2019; 7(12): 5112-5123. doi: 10.1039/c9bm01104h
34. He Y, Chen S, Liu Z, Cheng C, Li H, Wang M. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague – Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels. *Life Sci*. 2014; 115(1-2): 44-51. doi: 10.1016/j.lfs.2014.08.023
35. Hadrup N, Loeschner K, Mandrup K, Ravn-Haren G, Frandsen HL, Larsen EH, et al. Subacute oral toxicity investigation of selenium nanoparticles and selenite in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2019; 42(1): 76-83. doi: 10.1080/01480545.2018.1491589
36. Bai K, Hong B, Huang W, He J. Selenium-nanoparticles-loaded chitosan/chitoooligosaccharide microparticles and their antioxidant potential: A chemical and *in vivo* investigation. *Pharmaceutics*. 2020; 12(1): 43. doi: 10.3390/pharmaceutics12010043
37. Родионова Л.В., Шурыгина И.А., Самойлова Л.Г. Сухов Б.Г., Шурыгин М.Г. Влияние внутрикостного введения нанобиокомпозита селена и арабиногалактана на показатели основного обмена при репаративной регенерации костной ткани. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(4): 104-108. [Rodionova LV, Shurygina IA, Samoylova LG, Sukhov BG, Shurygin MG. Effect of intraosseous introduction of selenium/arabinogalactan nanoglycoconjugate on the main indicators of primary metabolism in consolidation of bone fracture. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(4): 104-108. (In Russ.)].
38. Rodionova LV, Shurygina IA, Sukhov BG, Popova LG, Shurygin MG, Artem'ev AV, et al. Nanobiocomposite based on selenium and arabinogalactan: Synthesis, structure, and application. *Russian Journal of General Chemistry*. 2015; 85(2): 485-487. doi: 10.1134/S1070363215020218
39. Shurygina IA, Rodionova LV, Shurygin MG, Popova LG, Dremmina NN, Sukhov BG, et al. Using confocal microscopy to study the effect of an original pro-enzyme Se/arabinogalactan nanocomposite on tissue regeneration in a skeletal system. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*. 2015; 79(2): 256-258. doi: 10.3103/S1062873815020276
40. Родионова Л.В., Шурыгина И.А., Самойлова Л.Г., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н. Способ моделирования остеорезорбции посредством введения препарата селена в условиях репаративного остеогенеза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015; 137(6): 94-98. [Rodionova LV, Shurygina IA, Samoilova LG, Shurygin MG, Dremmina NN. Osteoresorption modelling by means of introduction of selenium preparation under conditions of reparative osteogenesis. *Siberian Medical Journal*. 2015; 137(6): 94-98. (In Russ.)].
41. Kumar N, Krishnani KK, Singh NP. Comparative study of selenium and selenium nanoparticles with reference to acute toxicity, biochemical attributes, and histopathological response in fish. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018; 25(9): 8914-8927. doi: 10.1007/s11356-017-1165-x
42. Li H, Zhang J, Wang T, Luo W, Zhou Q, Jiang G. Elemental selenium particles at nano-size (Nano-Se) are more toxic to Medaka (*Oryzias latipes*) as a consequence of hyper-accumulation of selenium: A comparison with sodium selenite. *Aquat Toxicol*. 2008; 89(4): 251-256. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.07.008
43. Mal J, Veneman WJ, Nanchaiah YV, van Hullebusch ED, Peijnenburg WJ, Vijver MG, et al. A comparison

of fate and toxicity of selenite, biogenically, and chemically synthesized selenium nanoparticles to zebrafish (*Danio rerio*) embryogenesis. *Nanotoxicology*. 2017; 11(1): 87-97. doi: 10.1080/17435390.2016.1275866

44. Shurygina IA, Sosedova LM, Novikov MA, Titov EA, Shurygin MG. Ecotoxicity of nanometals: The problems and solutions. In: *Nanomaterials: Ecotoxicity, Safety, and Public Perception*. Berlin; 2018: 95-117. doi: 10.1007/978-3-030-05144-0_6

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Финансирование осуществлялось в рамках НИР 122022200212-6.

Информация об авторах

Шурыгина Ирина Александровна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0003-3980-050X

Дремина Наталья Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-2540-4525.

Трухан Ирина Сергеевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-0270-404X

Шурыгин Михаил Геннадьевич – д.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0001-5921-0318

Для переписки

Шурыгина Ирина Александровна, irinashurygina@gmail.com

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

Financing was carried out within the framework of the Research Work No. 122022200212-6.

Information about the authors

Irina A. Shurygina – Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0003-3980-050X

Natalya N. Dremina – Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-2540-4525

Irina S. Trukhan – Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-0270-404X

Michael G. Shurygin – Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0001-5921-0318

Corresponding author

Irina A. Shurygina, irinashurygina@gmail.com

Получена 12.11.2022

Принята 29.11.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 12.11.2022

Accepted 29.11.2022

Published 12.12.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

ОЦЕНКА АССОЦИАЦИИ ГАЛЕКТИНА-3 С ФАКТОРАМИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

Анкудинов А.С.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Негативное воздействие хронического воспаления на возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, дестабилизацию уровня артериального давления, ухудшение почечной функции широко обсуждается современными исследователями. Одним из актуальных направлений является изучение влияния остеоартрита (ОА) на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Применение современных иммунологических цитокинов у данной группы пациентов может способствовать более ранней диагностике риска декомпенсации основной сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования. Изучить возможности использования галектина-3 у больных ХСН с сохранённой и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка и ОА в комбинации с факторами декомпенсации ХСН. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование 107 пациентов с ХСН: 60 пациентов – исследуемая группа (ХСН и ОА); 47 пациентов – группа сравнения (ХСН без ОА). Проведён сравнительный анализ клинических лабораторных и инструментальных показателей, а также уровня галектина-3. Проанализирована взаимосвязь галектина-3 с факторами декомпенсации ХСН в исследуемой группе, оценены его диагностические возможности. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. По результатам проведённого исследования в группе ХСН и ОА выявлен статистически значимо более высокий уровень галектина-3 по отношению к пациентам группы сравнения – $42 \pm 2,2$ и $20 \pm 1,5$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$), а также статистически значимые ассоциации галектина-3 с уровнями артериального давления, дислипидемией, расчётной скоростью клубочковой фильтрации и предсердного натрийуретического пептида.

Заключение. Наличие статистически значимой ассоциации галектина-3 с факторами декомпенсации ХСН у пациентов с ОА раскрывает новые патогенетические особенности течения данной коморбидной патологии. По всей видимости, использование галектина-3 возможно в качестве маркера диагностики декомпенсации у данной группы пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, остеоартрит, галектин-3, декомпенсация

Для цитирования: Анкудинов А.С. Оценка ассоциации галектина-3 с факторами декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с остеоартритом. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 33-40. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-33-40

ASSOCIATION OF GALECTIN-3 WITH FACTORS OF DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Ankudinov A.S.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The negative impact of chronic inflammation on the onset and progression of endothelial dysfunction, blood pressure destabilization and renal function deterioration is widely discussed by modern researchers. One of the topical lines of research is studying the effect of osteoarthritis (OA) on the course of chronic heart failure (CHF). Using modern immunological cytokines in the treatment of such patients can contribute to an earlier diagnosis of the risk of decompensation of the cardiovascular pathology.

The aim of the study. To study the possibilities of using galectin-3 in CHF patients with preserved and moderately reduced left ventricular ejection fraction and osteoarthritis in combination with CHF decompensation factors.

Materials and methods. A cross-sectional study of 107 CHF patients was carried out: 60 patients formed the study group with combination of CHF and OA; 47 patients were included in comparison group with CHF and without OA. A comparative analysis of clinical, laboratory and instrumental parameters, as well as of the galectin-3 level was carried out. The relationship between galectin-3 and CHF decompensation factors in the study group was analyzed, and its diagnostic capabilities were assessed. Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 program (StatSoft Inc., USA). The critical level of statistical significance was $p < 0.05$.

Results. According to the results of the study, in the study group, a statistically significantly higher level of galectin-3 was revealed compared to the one in patients of the comparison group – 42 ± 2.2 and 20 ± 1.5 ng/ml respectively ($p < 0.001$), as well as statistically significant associations of galectin-3 with blood pressure levels, dyslipidemia, estimated glomerular filtration rate, and atrial natriuretic peptide.

Conclusion. The presence of a statistically significant association of galectin-3 with CHF decompensation factors in patients with osteoarthritis reveals new pathogenetic features of the course of this comorbid pathology. Apparently, it is possible to use galectin-3 as a marker for diagnosing decompensation in this group of patients.

Key words: *chronic heart failure, osteoarthritis, galectin-3, decompensation*

For citation: Ankudinov A.S. Association of galectin-3 with factors of decompensation of chronic heart failure in patients with osteoarthritis. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 33-40. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-33-40

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — закономерный исход как различных сердечно-сосудистых патологий, так и других причин (инфекции, аутоиммунные заболевания). Данная патология является основной причиной стойкой нетрудоспособности и инвалидизации. Пациенты с ХСН имеют статистически значимо сниженные показатели качества жизни [1]. Отдельным направлением в изучении ХСН является оценка влияния коморбидных ассоциаций. В настоящее время кардиоревматология является одним из активно изучаемых направлений, в частности изучается влияние остеоартрита (ОА) на течение ХСН [2]. ОА является наиболее распространённой ревматологической патологией — им страдает 10–20 % населения планеты. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим воспалительным и деструктивным процессом, сопровождается нарушением двигательной функции, ухудшением качества жизни и необходимостью постоянного приёма медикаментов [3]. Целый ряд механизмов, таких как постоянный приём нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как следствие — нестабильность артериального давления (АД), ухудшение почечной функции, прогрессирование дислипидемии, ремоделирование миокарда, происходит под влиянием иммуномодулирующих цитокинов [4]. По мнению специалистов, одним из важнейших направлений в предотвращении острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ОА является ранняя диагностика рисков их развития. Основная роль в данном вопросе отводится иммунологическим цитокинам. Интересно отметить применение галектина-3 — галактозидсвязывающего протеина, регулирующего активацию клеточного цикла, воспаления, фиброза, ремоделирования миокарда. Данный белок осуществляет одну из ключевых ролей регуляции иммунологического каскада при ОА [5, 6]. Также, по данным экспериментальных исследований, галектин-3 является основным регулятором процесса ремоделирования миокарда при ХСН [7, 8]. Повышение уровня галектина-3 у пациентов с ССЗ, в частности с ХСН, ассоциировано с риском прогрессирования ХСН и утяжеления функционального класса (ФК) [9]. Учитывая свойства галектина-3 как иммуномодулирующего цитокина, его применение у пациентов с ХСН и ОА актуально.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности использования галектина-3 у больных ХСН с сохранённой и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка и ОА в комбинации с факторами декомпенсации ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование 107 пациентов с ХСН: 60 пациентов составили исследуемую группу (ХСН и ОА); 47 пациентов — группу сравнения (ХСН без ОА).

Критерии включения в исследование:

- женщины в возрасте от 50 до 75 лет;
- ХСН с сохранённой и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), развившейся в результате ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и подтверждённой с помощью современных критериев диагностики [10];

- ОА коленных суставов, подтверждённый с помощью современных критериев диагностики [11];

Критерии не включения в исследование:

- ХСН со сниженной ФВЛЖ;
- имплантированные электрокардиостимуляторы;
- искусственные средства поддержки кровообращения, протезированные клапаны сердца;
- сахарный диабет;
- уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин;
- вторичный (посттравматический) ОА коленных суставов;
- протезы суставов, в том числе коленных.

Общая демографическая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты, включённые в данное исследование, проходили амбулаторное наблюдение у профильных специалистов на базе ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1». Проведено анкетирование пациентов, включающее данные анамнеза, объективного статуса, характера принимаемой терапии.

Статистически значимых различий в обследуемых параметрах обнаружено не было. Сравнительная оценка симптомов ХСН в обследуемых группах выявила различия в частоте проявления отёков и одышки (табл. 2).

Выполнены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови. Проведена оценка показателей иммуновоспалительного статуса: С-реактивный белок (СРБ), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду. Морфофункциональные показатели миокарда оценены с помощью трансторакальной эхокардиографии, а также проведена оценка уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), креатинина, СКФ, галектина-3. Инструментальные исследования включали электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию суставов. Статистическая обработка материала выполнялась на необходимом объёме наблюдений с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распреде-

ТАБЛИЦА 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатели	Группы		<i>p</i>
	ХСН и ОА (<i>n</i> = 60)	ХСН без ОА (<i>n</i> = 47)	
Возраст, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	65 ± 2,3	62 ± 3,4	0,082
Длительность течения ХСН, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	7,6 ± 1,5	6,7 ± 2	0,431
Индекс массы тела, кг/м ² (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	28 ± 4,7	26,4 ± 3,7	0,094
ФК ХСН I, <i>n</i> (%)	28 (47 %)	26 (55 %)	0,121 ($\chi^2 = 2,8$)
ФК ХСН II, <i>n</i> (%)	32 (53 %)	21 (45 %)	0,152 ($\chi^2 = 4,7$)

ТАБЛИЦА 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМОВ ХСН, *n* (%)

Показатели	Группы		<i>p</i>	χ^2
	ХСН и ОА (<i>n</i> = 60)	ХСН без ОА (<i>n</i> = 47)		
Одышка	35 (58 %)	23 (49 %)	0,033	10,2
Отеки	23 (38 %)	12 (26 %)	0,021	11,8
Сердцебиение	24 (40 %)	18 (38 %)	0,097	2,4
Ортопноэ	18 (30 %)	11 (23 %)	0,523	6,3
Утомляемость	48 (80 %)	37 (78 %)	0,147	3,9
Кашель	17 (28 %)	15 (32 %)	0,521	5,2

ние данных производилось с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены как среднее (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Уровень статистической значимости оценен с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (*Me*) с указанием первого (*Q1*) и третьего (*Q3*) квартилей на основании критерия Манна – Уитни. Для установления наличия и силы ассоциации нескольких признаков использовался метод логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости оцениваемых статистических гипотез принимался за $p < 0,05$. Сравнение различий частот в анализируемых группах осуществляли при помощи критерия χ^2 Пирсона [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ параметров ЭхоКГ не выявил статистически значимых различий в обследуемых группах (табл. 3).

Сравнительный анализ клинических лабораторных показателей представлен в таблице 4.

В группе ХСН и ОА определены худшие значения уровня гемоглобина, СКФ и креатинина по сравнению с пациентами без ОА. У больных группы ХСН и ОА получены худшие параметры липидограммы по сравнению с пациентами без ОА. В исследуемой группе выявлено статистически значимо повышенное значение скорости оседания эритроцитов, СРБ, что указывает на выраженность воспалительного процесса. Также обнаружены статистически значимые различия в средних значениях АД между обследуемыми группами и в уровне NT-proBNP.

Сравнительный анализ уровня галектина-3 выявил статистически значимое преобладание цитокина в группе ХСН и ОА по отношению к пациентам с ХСН без ОА ($p < 0,001$) (рис. 1).

На заключительном этапе исследования в группе пациентов с ХСН и ОА проведён регрессионный анализ ассоциации уровня галектина-3 с такими факторами риска прогрессирования ХСН, как приём НПВП, недостигнутыми целевыми значениями уровней АД, СКФ и уровня NT-proBNP.

В группе ХСН и ОА выявлены статистически значимые ассоциации галектина-3 с уровнями АД, СКФ и NT-proBNP (рис. 2).

ТАБЛИЦА 3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МИОКАРДА, МЕ (Q1–Q3)

Параметры	Группы		p
	ХСН и ОА (n = 60)	ХСН без ОА (n = 47)	
КДР, см	3,47 (4,6–5,7)	4,8 (4,3–5,4)	0,35
КСР, см	3,1 (2,3–4,1)	3,4 (2,8–4,4)	0,23
ЗСЛЖ, см	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,0–1,4)	0,73
ТМЖП, см	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,1–1,6)	0,22
ИММЛЖ, г/м ²	121,5 (109,7–138,2)	128,3 (105,7–127,4)	0,73
ФВЛЖ, %	50,05 (46,4–52,7)	50,2 (47,3–53,1)	0,09
Е/А	0,8 (0,6–0,9)	0,9 (0,7–1,0)	0,83

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е/А – соотношение скоростей трансмитрального потока.

ТАБЛИЦА 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Параметры	Группы		p
	ХСН и ОА (n = 60)	ХСН без ОА (n = 47)	
Hb, г/л (M ± SD)	113,01 ± 14,06	130,9 ± 14,6	0,03
Эритроциты, 10 ¹² /л (M ± SD)	4,4 ± 0,5	4,8 ± 1,1	0,09
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	285,9 ± 85,5	272,18 ± 82,3	0,7
СОЭ, мм/ч (M ± SD)	34,7 ± 14,8	9,1 ± 3,3	0,001
Глюкоза, ммоль/л (M ± SD)	5,1 ± 0,7	6 ± 1,2	0,3
HbA1c (M ± SD)	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,9	0,2
Общий белок, г/л (M ± SD)	69,6 ± 11,01	67,6 ± 6,05	0,06
Креатинин, мкмоль/л (M ± SD)	88,3 ± 18,5	72,5 ± 21,1	0,001
СКФ, мл/мин (M ± SD)	73,1 ± 14,2	80,6 ± 14,5	0,001
СРБ, мг/л (M ± SD)	56,08 ± 14,4	2 ± 0,3	0,001
К, ммоль/л (M ± SD)	3,9 ± 0,4	4,2 ± 1,09	0,09
Na, ммоль/л (M ± SD)	140,2 ± 29,9	138,5 ± 4,5	0,2
Ca, ммоль/л (M ± SD)	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,3	0,05
АСТ, МЕ/л (M ± SD)	23,1 ± 5,5	20,7 ± 6,9	0,1
АЛТ, МЕ/л (M ± SD)	22,1 ± 3,09	21,7 ± 14,5	0,5
ОХ, ммоль/л (M ± SD)	5,6 ± 2,2	4,4 ± 0,9	0,04
ТГ, ммоль/л (M ± SD)	2,04 ± 0,9	1,5 ± 0,7	0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л (M ± SD)	2,4 ± 1,1	0,9 ± 0,2	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л (M ± SD)	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,03
КА	5,2	2,3	0,001
NT-proBNP, пг/мл (Me (Q1–Q3))	424 (225–623)	226 (127–325)	0,002
САД (Me (Q1–Q3))	143,5 (132–155)	136,5 (124–149)	0,04
ДАД (Me (Q1–Q3))	90,5 (70–111)	80 (65–95)	0,02

Примечание. Hb – гемоглобин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; К – калий; Na – натрий; Ca – кальций; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; КА – коэффициент атерогенности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

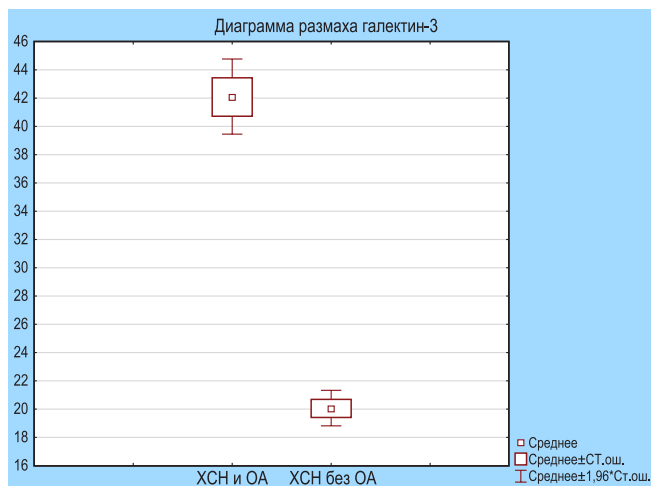


РИС. 1. Сравнительный анализ галектина-3 (нг/мл)

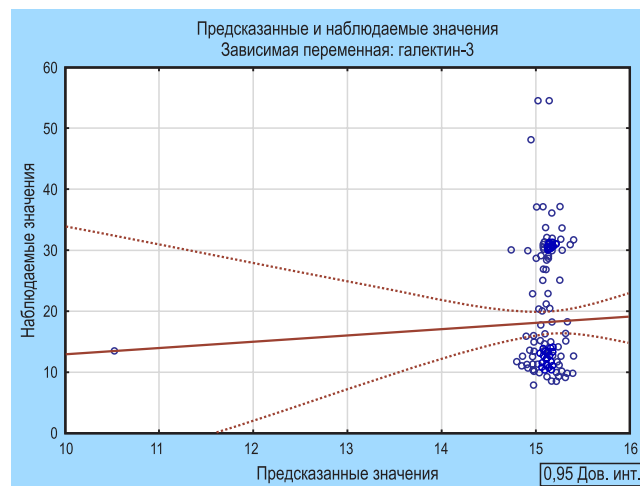


РИС. 2. Ассоциация галектина-3 и факторов риска прогрессирования ХСН у пациентов с ОА

ТАБЛИЦА 5

**РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИИ ГАЛЕКТИНА-3 С ФАКТОРАМИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХСН
У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ХСН И ОА**

Параметры	<i>n</i>	<i>r</i>	Beta	<i>p</i> -уровень Beta	Стандартная ошибка оценки модели
Приём НПВП					
Галектин-3, нг/мл	60	0,2	0,21	0,078	0,7
АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.					
Галектин-3, нг/мл	60	0,13	0,45	0,04	0,09
СКФ					
Галектин-3, нг/мл	60	0,18	0,23	0,001	0,07
Дислипидемия					
Галектин-3, нг/мл	60	0,1	0,14	0,008	0,2
NT-proBNP					
Галектин-3, нг/мл	60	0,25	0,01	0,02	0,003

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния хронических дегенеративных заболеваний суставов, в основе которых лежит воспаление, на течение сердечно-сосудистой патологии активно обсуждается. Особенный интерес представляет ассоциация ХСН и ОА. Количество пациентов с данными заболеваниями неуклонно растёт. Обе эти патологии обуславливают стойкую нетрудоспособность, прогрессирующее ухудшение качества жизни. В проведённом исследовании выявлены более высокие уровни креатинина, С-реактивного белка, а также меньшее значение СКФ по сравнению с пациентами с ХСН без ОА. Полученные данные согласуются с результатами схожих исследований [13, 14]. Обнаружено статистически значимое повышение

уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и коэффициента атерогенности в группе пациентов с ХСН и ОА по сравнению с пациентами с ХСН без ОА. Данные результаты также согласуются с другими работами в отношении влияния системного аутоиммунного процесса на параметры липидограммы, которые играют значимую роль в отношении прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии [15]. Важным результатом проведённого исследования является анализ ассоциации галектина-3 с факторами декомпенсации ХСН. Полученные результаты, а особенно ассоциация галектина-3 с NT-proBNP – ведущим маркером оценки течения ХСН, как подчёркивают диагностические возможности цитокина, так и указывают на некоторые патогенетические аспекты

ХСН у пациентов с ОА. Однако данное утверждение требует подтверждения в проспективных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие хронического деструктивного воспалительного процесса на примере ОА может ухудшать течение ХСН у пациентов с ОА, на что указывает ассоциация галектина-3 с факторами декомпенсации ХСН, в частности с NT-proBNP. Использование данного маркера, учитывая его свойства, может выявлять риск прогрессирования ХСН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miao Q, Zhang YL, Miao QF, Yang XA, Zhang F, Yu YG, et al. Sudden death from ischemic heart disease while driving: Cardiac pathology, clinical characteristics, and countermeasures. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e929212. doi: 10.12659/MSM.929212
2. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20(1): 26-60. [Kabalyk MA, Nevzorova VA. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: General mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(1): 26-60. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2660
3. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(35): 9332-9336. doi: 10.1073/pnas.1703856114
4. Albasri A, O'Sullivan JW, Roberts NW, Prinjha S, McManus RJ, Sheppard JP. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35(10): 1919-1928. doi: 10.1097/HJH.0000000000001443
5. Weinmann D, Kenn M, Schmidt S, Schmidt K, Walzer SM, Kubista B, et al. Galectin-8 induces functional

disease markers in human osteoarthritis and cooperates with galectins-1 and -3. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(22): 4187-4205. doi: 10.1007/s00018-018-2856-2

6. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea HK, Jouzeau JY, Reboul P. Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(1): 15-20. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.029

7. Andrews AR, Fernandes AD, Brownmiller SE, Hanna Y, Fisher MC, Huang CA. Blocking extracellular Galectin-3 in patients with osteoarthritis. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019; 17: 100500. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100500

8. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in heart failure: An update of the last 3 years. *Heart Fail Clin.* 2018; 14(1): 75-92. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.009

9. Zhong X, Qian X, Chen G, Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46(3): 197-203. doi: 10.1111/1440-1681.13048

10. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 4083. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083

11. Насонов Е.Л. *Ревматология. Клинические рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL. *Rheumatology. Clinical recommendations.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)].

12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.* М.: МедиаСфера; 2002. [Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package.* Moscow: MediaSfera; 2002. (In Russ.)].

13. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2017; 69(1): 9-21. doi: 10.1002/art.39842

14. Calay ES, Hotamisligil GS. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames. *Nat Med.* 2013; 19: 265-267. doi: 10.1038/nm.3114

15. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(12): 693-704. doi: 10.1038/nrrheum.2015.112

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России 20.03.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee of Irkutsk State Medical University d.d. 20.03.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Информация об авторах

Анкудинов Андрей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5188-7997

Для переписки

Анкудинов Андрей Сергеевич, andruhin.box@ya.ru

Получена 16.10.2022

Принята 19.11.2022

Опубликована 12.12.2022

Information about the authors

Andrey S. Ankudinov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5188-7997

Corresponding author

Andrey S. Ankudinov, andruhin.box@ya.ru

Received 16.10.2022

Accepted 19.11.2022

Published 12.12.2022

ИЗМЕНЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНЫХ ПОЛЕЙ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СТЕНКАХ ПИЛОНИДАЛЬНЫХ КИСТ КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ЛАЗЕРИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ

Золотухин Д.С., Крочек И.В., Сергейко С.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. На сегодняшний день разработано множество вариантов консервативного и оперативного лечения больных с пилонидальными кистами. Наши исследования о применении лазерного излучения при лечении эпителиального копчикового хода, начатые ещё в 2007 г., показали его положительный клинический эффект, выражающийся в уменьшении количества осложнений и рецидивов. Суть метода заключается в термоабляции стенок копчикового хода лазерным излучением.

Цель исследования. Изучить воздействие высокоинтенсивного лазерного излучения на ткани пилонидальной кисты у пациентов с эпителиально-копчиковым ходом для улучшения результатов лечения данной категории больных.

Материалы и методы. Исследование проведено в период с 2018 по 2021 г. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 124 пациента, которым выполнено иссечение кисты с наложением первичных швов. Второй группе (60 пациентов) выполнена лазериндуцированная интерстициальная термотерапия. Для изучения микроциркуляторных изменений применялся аппарат SPECTROTEST (Spectro Analytical Instruments, Германия).

Результаты. Нами установлены изменения показателей микроциркуляции и тканевой сатурации в зависимости от типа оперативного лечения. В первой группе выявлено статистически значимое нарушение микроциркуляции, а значит и тканевой сатурации, в стенках послеоперационных ран. Во второй группе микроциркуляторные нарушения менее выражены, а их нормализация наступала значительно раньше. Это указывает на отсутствие ишемии окружающих тканей вокруг зоны воздействия. При измерении температурных полей в стенках пилонидальных кист при лазериндуцированной интерстициальной термометрии установлены температуры от 56 до 65 °С, т. е. температуры деструкции белков, входящих в структуру стенок кисты. На поверхности и в окружающих кисту тканях максимально зафиксированная температура составила 40 °С, а это не приводит к деструкции.

Заключение. Высокоинтенсивное лазерное излучение приводит к облитерации кистозной полости, формированию рубцовой ткани, устранению специфической симптоматики и снижению риска рецидива пилонидальной болезни, что подтверждается данными спектроскопии, термометрии и гистологическими исследованиями.

Ключевые слова: пилонидальная болезнь, пилонидальная киста, эпителиальный копчиковый ход, лазерная термотерапия, температурные поля, спектроскопия

Для цитирования: Золотухин Д.С., Крочек И.В., Сергейко С.В. Изменения температурных полей и микроциркуляции в стенках пилонидальных кист копчиковой области во время и после лазериндуцированной термотерапии. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 41-49. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-41-49

CHANGES IN TEMPERATURE FIELDS AND MICROCIRCULATION IN THE WALLS OF COCCYGEAL PILONIDAL CYSTS DURING AND AFTER LASER-INDUCED THERMOTHERAPY

Zolotukhin D.S., Krochek I.V., Sergiyko S.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. As of today, many options for conservative and surgical treatment of patients with pilonidal cysts have been developed. Our studies on the use of laser radiation in the treatment of epithelial coccygeal passage, which began in 2007, showed its positive clinical effect, which is expressed in a decrease in the number of complications and relapses. The principle of the method is the thermal ablation of the walls of the coccygeal passage with laser radiation.

The aim. To study the effect of high-intensity laser radiation on the tissues of pilonidal cyst in patients with epithelial coccygeal passage, in order to improve the results of their treatment.

Materials and methods. The study was conducted from 2018 to 2021. The patients were divided into 2 groups depending on the type of surgical treatment. The first group consisted of 124 patients who underwent cyst excision with primary sutures. The second group included 60 patients who underwent laser-induced interstitial thermotherapy. To study microcirculatory changes in the tissues of the pilonidal cyst while doing operational injury, SPECTROTEST (Spectro Analytical Instruments, Germany) spectrometer was used.

Results. We have revealed changes in microcirculation and tissue saturation parameters depending on the type of surgical treatment. In the first group, a statistically significant microcirculatory and tissue saturation disorders were found in the walls of postoperative wounds. In the second group, microcirculatory disorders were less pronounced, and their normalization occurred much earlier. This indicates the absence of ischemia of the surrounding tissues around the treated area. Temperatures in the walls of pilonidal cysts at laser-induced interstitial thermometry vary from 56 to 65 °C, which are the temperatures of destruction of proteins that make up the structure of the cyst walls. On the surface and in the tissues surrounding the cyst, the maximum recorded temperature was 40 °C, and this does not cause protein destruction.

Conclusions. High-intensity laser radiation leads to obliteration of the cystic cavity, the formation of scar tissue, the elimination of specific symptoms and the decrease in the risk of recurrence of pilonidal disease, which is confirmed by spectroscopy, thermometry and histological studies.

Key words: *pilonidal disease, pilonidal cyst, epithelial coccygeal passage, laser thermotherapy, temperature fields spectroscopy*

For citation: Zolotukhin D.S., Krochek I.V., Sergiyko S.V. Changes in temperature fields and microcirculation in the walls of coccygeal pilonidal cysts during and after laser-induced thermotherapy. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 41-49. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-41-49

ВВЕДЕНИЕ

Пилонидальная болезнь, или эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ), — это не опасное для жизни хроническое воспалительное заболевание, влияющее, однако, на качество жизни человека из-за своей тенденции к рецидивированию [1]. Не все проблемы, связанные с тактикой и лечением данной патологии, в настоящее время решены. Это замедленное заживление ран, выраженная рубцовая деформация крестцово-копчиковой зоны, инфекционные осложнения, болевой синдром и нередкие рецидивы, требующие повторного вмешательства [2–4]. Основной причиной осложнений у пациентов с данной патологией является операционная травма, вследствие чего нарушается микроциркуляция, что снижает репаративные свойства тканей. Отсюда становится понятным стремление хирургов к использованию менее травматичных техник оперативного пособия для уменьшения этих осложнений. На сегодняшний день разработано множество вариантов консервативного и оперативного лечения больных с пилонидальными кистами, включая различные пластические закрытия раневых дефектов после иссечения кисты, но и они нередко ассоциируются со значительной травматизацией окружающих тканей, а значит, и с возможными осложнениями и рецидивами [5–9]. Поэтому поиск новых малоинвазивных технологий при лечении данной патологии продолжается.

Наши исследования применения лазерного излучения при лечении эпителиального копчикового хода, начатые ещё в 2007 г., показали его положительный клинический эффект, выражающийся в уменьшении количества осложнений и рецидивов [10]. Суть метода заключается в термоабляции стенок копчикового хода лазерным излучением. Известно, что при гипертермии во всех биологических тканях происходят различной степени деструктивные процессы, выраженность которых зависит от величины температуры и времени воздействия излучения [11, 12]. В литературе опубликовано значительное количество работ, посвящённых гистологическим и морфологическим изменениям в различных биологических тканях, возникающих при взаимодействии с лазерным излучением, однако подобных исследований относительно ЭКХ и окружающих его тканей нет. В доступной литературе нами не найдено работ по измерению температуры тепловых полей в стенках копчиковых кист в момент лазерной термокоагуляции, определению необходимой мощности лазерного излучения и скорости нагрева, достаточных для необратимой коагуляции всех слоёв стенки кисты без риска повреждения близлежащих тканей [13–15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить воздействие высокоинтенсивного лазерного излучения на ткани пилонидальной кисты у пациентов с эпителиальным копчиковым ходом для улучшения результатов лечения данной категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск» и ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» с 2018 по 2021 г. Пациенты были разделены на две репрезентативные по полу и возрасту группы в зависимости от вида оперативного лечения. Первую группу составили 124 пациента, которым было выполнено традиционное иссечение пилонидальной кисты с наложением первичных швов (70 пациентов) или иссечение кисты с применением пластик по методам Баскома (34 пациента) и Каридакиса (17 пациентов).

Во вторую группу вошли 60 пациентов, которым выполнена лазерная облитерация пилонидальной кисты и свищевых ходов по разработанному нами методу лазериндуцированной интерстициальной термотерапии (ЛИИТ). Пациентам в каждой группе во время лазерной термотерапии проводилось определение температуры в полости кисты, в стенке кисты и в окружающих кисту мягких тканях методом прямой термометрии, а также определение объёмного капиллярного кровообращения методом спектроскопии.

Суть метода лазериндуцированной облитерации кисты заключается в следующем: перед началом операции выполняется ультразвуковое исследование свищевого хода с маркировкой его границ на коже. Под общей или местной анестезией ложкой Фолькмана через свищевое отверстие производится выскабливание содержимого ЭКХ: грануляций, волос, гноя, некрозов с двух-трёхкратным его промыванием 0,05%-м раствором хлоргексидина. Под ультразвуковой (УЗ) навигацией в полость кисты вводится игла 24 G, а через её просвет — кварцевый световод диаметром 600 мкм. Лазерная обработка полости производилась в непрерывном режиме с мощностью облучения 2,5–3,5 Вт, при постоянной тракции световода по змеевидной траектории от проксимального конца свища до наружного отверстия со скоростью 1 мм/с. Длительность операции зависела от размеров пилонидальной кисты. Чем больше размеры образования, тем более длительным было лазерное воздействие, так как скорость тракции световода была постоянной.

Для уменьшения послеоперационного отёка лазерным световодом в импульсно-периодическом режиме 100/50 и мощностью 7,5–8,0 Вт проводилась транскутанная перфорация всей площади,

маркированной перед операцией пилонидальной кисты от кожи до крестцово-копчиковой связки.

В работе использовался отечественный лазерный аппарат ЛСП «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 1,064 мкм. Лазерное излучение в диапазоне этого «окна» способно сравнительно глубоко проникать в ткань и создавать в ней источники тепла, достаточные для деструкции поверхностных слоёв клеток. Поэтому такое излучение используется для гемостаза, фотокоагуляции, лазерной термотерапии мягкотканых образований и т. д.

Для подведения энергии лазерного излучения к биотканям использовались кварц-кварцевые световоды диаметром 400–600 мкм с полиимидным покрытием. Продолжительность лазерного воздействия составляла 5,5–8,0 мин в зависимости от размеров копчикового хода и контролировалась по УЗ-картине в реальном времени.

Исследование микроциркуляции тканей проводилось с помощью оптического тканевого неинвазивного оксиметра SPECTROTEST (Spectro Analytical Instruments, Германия), который предназначен для функционального исследования микроциркуляции крови и транспорта кислорода в реальном масштабе времени методом абсорбционной спектроскопии светорассеивающих сред [16–18]. При этом общая глубина зондирования для разных типов ткани составляет порядка 3–5 мм, т. е. в зону обследования попадают мелкие артерии, венулы, артериолы, артериовенозные шунты, а также сеть пронизывающих ткань капилляров (капиллярное кровенаполнение). Основной измеряемой в условных единицах величиной является относительный индекс уровня объёмного капиллярного кровенаполнения мягких тканей в зоне пилонидальной кисты ($V_{кр.}$). Дополнительно регистриро-

вался средний относительный уровень сатурации оксигемоглобина в смешанной крови микроциркуляторного русла над изучаемым объектом (тканевая сатурация SO_2) [16–18].

Определение температуры проводилось методом прямой термометрии с использованием термоэлектрического термометра (данный метод не имеет широкого распространения в медицинской практике из-за своей инвазивности, но даёт более точные данные о температуре окружающих и глубоколежащих тканей). Проведены прямые измерения температуры поверхности пилонидальной кисты и близлежащих тканей при проведении лазерной термотерапии её стенки. Получены температурные кривые, на основе которых созданы графики распределения температур на различной глубине лазерного воздействия. Для оценки температуры поверхностных тканей использовался тепловизор IRISYS 4010 (InfraRed Integrated Systems, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то применяли методы параметрической статистики (средняя арифметическая и её стандартная ошибка – критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивали по критерию Манна – Уитни, относительных показателей – по критерию χ^2 Пирсона.

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЭКХ ПО ГРУППАМ

Параметры	1-я группа (n = 124)	2-я группа (n = 60)
Мальчики	73 (59 %)	41 (68 %)
Девочки	51 (41 %)	19 (32 %)
Возраст (лет)	14,6 ± 2,2	16,2 ± 1,6
Время оперативного вмешательства (мин)	32,1 ± 4,2	13,5 ± 2,1*
Длительность госпитализации (сут.)	6,2 ± 0,4	1,8 ± 0,2*
Восстановление трудоспособности (сут.)	19,4 ± 2,2	7,2 ± 1,9*
Болевой синдром (баллы по ВАШ)	5,9 ± 1,1	1,6 ± 1,4*
Количество осложнений, в т. ч.	9 (7,2 %)	4 (6,6 %)
– гематомы	4 (3,2 %)	2 (3,3 %)
– нагноение послеоперационной раны	5 (4 %)	2 (3,3 %)
Рецидив	12 (9,6 %)	5 (8,3 %)

Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты оперативного лечения в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

Сравнивая длительность оперативного вмешательства, следует отметить статистически значимое различие между группами в пользу пациентов, в лечении которых применялся метод лазерной термотерапии ($p < 0,05$).

Длительность стационарного лечения после лазериндуцированной термотерапии была практически в четыре раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Так, 44 (73 %) пациента 2-й группы были отпущены домой уже в первые сутки после оперативного лечения. В 1-й группе длительность пребывания в стационаре составила $6,2 \pm 0,4$ суток. Данным пациентам выполнялся ежедневный контроль состояния послеоперационной раны и перевязки.

При оценке уровня болевых ощущений использовалась классическая 10-балльная международная визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Выраженность болевого синдрома после лазерного метода лечения была незначительной или отсутствовала полностью, а по 10-балльной шкале едва достигала 2–3 баллов, что связано с малоинвазивностью выполняемой технологии, в то время как после традиционного иссечения пилонидальных кист в первой группе болевой синдром был значительнее и достигал 6–7 баллов по ВАШ ($p < 0,05$).

Что касается осложнений проведённого лечения, то в 1-й группе пациентов, которым проводилось ушивание послеоперационной раны с применением различных пластик, было 4 (3,2 %) случая гематомы — возможно, из-за отсутствия дренажа. После ревизии раны и установки силиконовых дренажей наступило выздоровление. Во 2-й группе пациентов также установлены 2 (3,3 %) случая гематомы. Мы связываем это осложнение с чрезмерным механическим кюретажем полости кисты и отсутствием страхового дренажа по окончании операции. В настоящее время после лазерной облитерации мы в обязательном порядке устанавливаем латексный выпускник для оттока раневого отделяемого, который на 2-е сутки удаляется. Таким образом, в обеих группах процент и количество рецидивов заболевания значительно не различались и оставались практически на одинаковом, невысоком, уровне.

Если при традиционных операциях осложнения воспалительного характера можно было объяснить операционной травмой у 5 (4 %) пациентов, то нагноение ран после малоинвазивных лазерных операций у 2 (3,3 %) пациентов не укладывалось в концепцию минимальной травматизации. Данное осложнение может быть связано с более глубоким ожоговым некрозом стенок пилонидальной кисты и прилегающих к ней мягких тканей, а не только с травматическим «кюретажем внутренней стенки кисты».

С этой целью в обеих группах больных с помощью аппарата SPECTROTEST (Spectro Analytical Instruments, Германия) нами изучены микроциркуляторные изменения тканей области пилонидальной кисты в момент нанесения операционной травмы. Исследование проведено у 10 (16,6 %) пациентов 2-й группы и 10 (13,6 %) пациентов 1-й группы. У всех больных показатели объёмного капиллярного кровотока измерялись над предполагаемой областью проведения операции при поступлении, во время операции, на 1–2-е сутки и на 7–10-е сутки после операции.

Показатели объёмного капиллярного кровенаполнения и тканевой сатурации перед операцией составили: $V_{кр.} = 0,154 \pm 0,08$ у. е.; $SO_2 = 0,81 \pm 0,6$ у. е. При динамических исследованиях нами установлены определённые изменения показателей микроциркуляции и тканевой сатурации в зависимости от типа проведённого оперативного лечения.

После проведённых операций в первой группе отмечалось статистически значимое уменьшение значений данных показателей в первые сутки после операции: $V_{кр.}$ — до $0,074 \pm 0,05$ у. е., SO_2 — до $0,563 \pm 0,03$ у. е. В последующие сутки отмечено повышение данных показателей, но ни к 4-м, ни к 7-м суткам показатели не вернулись к исходным значениям: $V_{кр.}$ — $0,103 \pm 0,03$ у. е., SO_2 — $0,671 \pm 0,05$ у. е., — что, на наш взгляд, объясняется нарушением микроциркуляции, а значит и тканевой сатурации в стенках послеоперационных ран.

Во второй группе больных микроциркуляторные нарушения были менее выражены, а их нормализация наступала значительно раньше. Так, уменьшение объёмной скорости капиллярного кровотока и тканевой сатурации в данной группе пациентов практически не наступало. В первые сутки после операции объёмная скорость капиллярного кровотока и тканевая сатурация даже несколько увеличились ($V_{кр.} = 0,174 \pm 0,07$ у. е., $SO_2 = 0,813 \pm 0,02$ у. е.) с последующим повышением к 4–7-м суткам до уровней $0,261 \pm 0,02$ у. е. ($V_{кр.}$) и $0,921 \pm 0,02$ у. е. (SO_2) ($p < 0,05$). Это указывает на отсутствие ишемии окружающих тканей вокруг зоны воздействия, в то время как при открытых оперативных вмешательствах после хирургических методик SO_2 оставалось практически на одном низком уровне, характерном для ишемии тканей (табл. 2).

Достигнутые изменения микроциркуляции, на наш взгляд, безусловно, повлияли на активность репаративных процессов в области оперированных тканей, что нашло своё отражение в динамике результатов лечения.

Для исследования температурных полей использовались термодатчики, которые устанавливались в полости кисты, в стенке кисты и за её пределами на расстоянии 1 см (рис. 1).

ТАБЛИЦА 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

Сроки проведения спектрометрии	Группы			
	SO ₂ (y. e.)		V _{кр.} (y. e.)	
	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 10)	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 10)
До операции	0,821 ± 0,06	0,836 ± 0,07	0,154 ± 0,07	0,146 ± 0,08
Во время операции	0,595 ± 0,04	0,666 ± 0,08	0,091 ± 0,07	0,162 ± 0,02*
После операции (1-е сутки)	0,563 ± 0,03	0,813 ± 0,02*	0,074 ± 0,05	0,174 ± 0,07*
После операции (4-е сутки)	0,611 ± 0,05	0,921 ± 0,02*	0,096 ± 0,03	0,191 ± 0,04*
После операции (7-е сутки)	0,671 ± 0,05	0,921 ± 0,02*	0,103 ± 0,03	0,261 ± 0,02*

Примечание. * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.



РИС. 1. Установка термопар для исследования температурных полей

На полученных в ходе исследования температурных кривых (рис. 2) отчетливо видно, что нагрев у внутренней стенки пилоидальной кисты достаточен для деструкции белков, входящих в эту стенку. Известно, что температура деструкции белка составляет 52 °C [19]. В то же время за пределами копчиковой кисты, снаружи, температура ниже этого параметра, а значит, опасности деструкции и некрозов окружающих тканей нет, что в последующем подтверждалось и при морфологическом исследовании.

При термометрии кожи над полостью кисты в ходе внутрисполостной лазерной термотерапии на разных её участках значительного повышения температуры нами не установлено (рис. 3, 4).



РИС. 2. Временные зависимости температуры тканей кисты при лазерном нагреве: синяя линия – температура на стенке кисты, соответствующая температуре деструкции белковой основы стенки – 65 °C; оранжевая линия – температура жидкости, заполняющей полость кисты, не превышающая 45 °C; зеленая линия – температура мягких тканей на расстоянии 1 см от наружной стенки кисты, не достигающая уровня денатурации белка – менее 45 °C

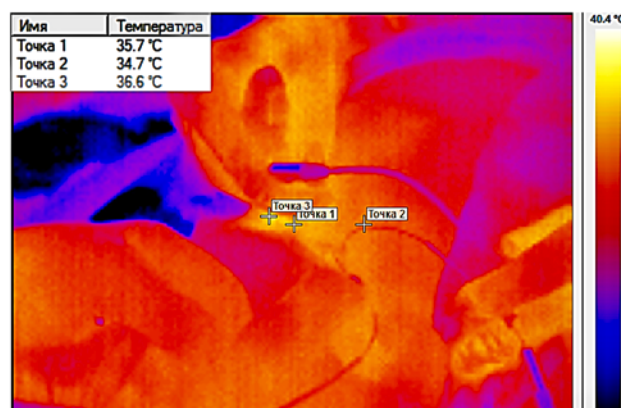


РИС. 3. Термометрия: снимок во время термотерапии. Точка 1 – средний отдел ЭКХ; точка 2 – проксимальный отдел ЭКХ; точка 3 – дистальный отдел ЭКХ

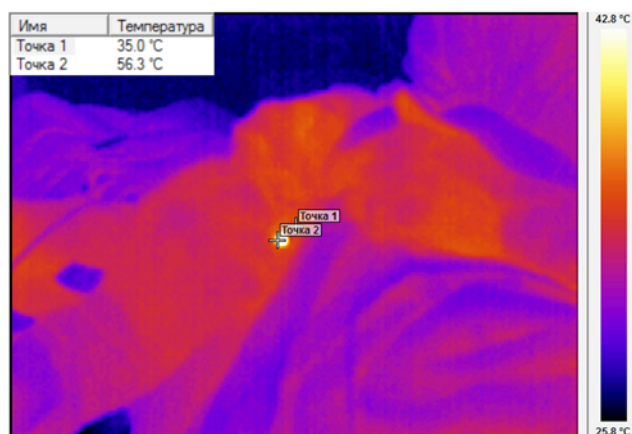


РИС. 4. Термометрия: снимок во время лазерной облитерации ЭКХ. Точка 1 – полость кисты; точка 2 – стенка кисты

Стенка кисты нагревается до достаточной для её деструкции температуры, при этом окружающие ткани нагреваются незначительно. На поверхности и в окружающих кисту тканях максимально зафиксированная температура составляет 40 °C, а это не приводит к деструкции, что подтверждается и морфологическими данными.

При гистологическом исследовании стенки пилонидальной кисты видны участки некроза (1) внутреннего поверхностного слоя кисты с перифокальной клеточной реакцией (2), но близлежащие ткани не подверглись деструкции (3). Сохранность клеточных ядер и структуры клеток мягких тканей в непосредственной близости от стенки пилонидальных кист доказывает малоинвазивность и нетравматичность применяемого лазерного излучения (рис. 5).

При УЗ-контроле во время и после лазерной термотерапии отчётливо видны уменьшение размеров и формирование рубцовой ткани на месте кисты (рис. 6).

Таким образом, метод лазерной облитерации пилонидальных кист, заключающийся во внутрикистозном воздействии высокоэнергетическим ла-

зерным излучением на ткани её стенок, инициирует их безопасную фотокоагуляцию, в дальнейшем приводит к облитерации кистозной полости, формированию рубцовой ткани, устранению специфической симптоматики и снижению риска рецидива, что подтверждается данными спектроскопии, термометрии и гистологическими исследованиями.

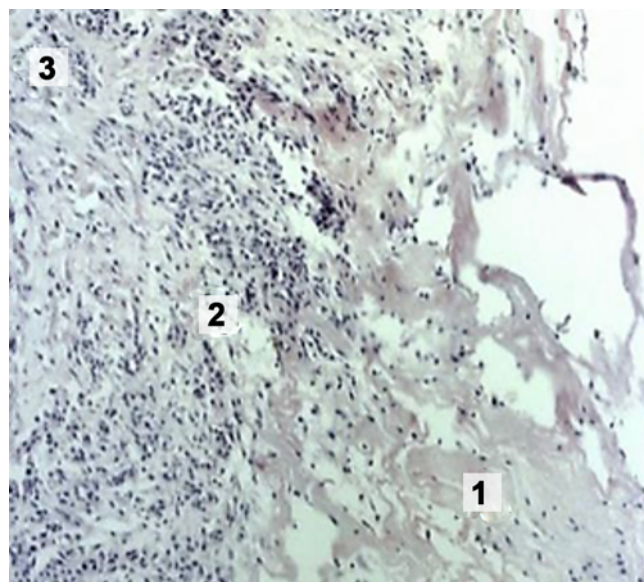


РИС. 5. Гистологическое исследование пилонидальной кисты после лазерной термотерапии: 1 – зона некроза внутренней стенки ЭКХ; 2 – перифокальная клеточная реакция; 3 – здоровые ткани

Полученные клинические результаты лечения в целом сопоставимы с результатами мировой литературы, но качество жизни пациентов после лазерного лечения значительно выше, чем после традиционных операций, что подтверждается сокращением сроков госпитализации до 1–2 койко-дней или возможностью проведения данной процедуры в амбулаторных условиях; уменьшением длительности операции в среднем до 13–15 мин;

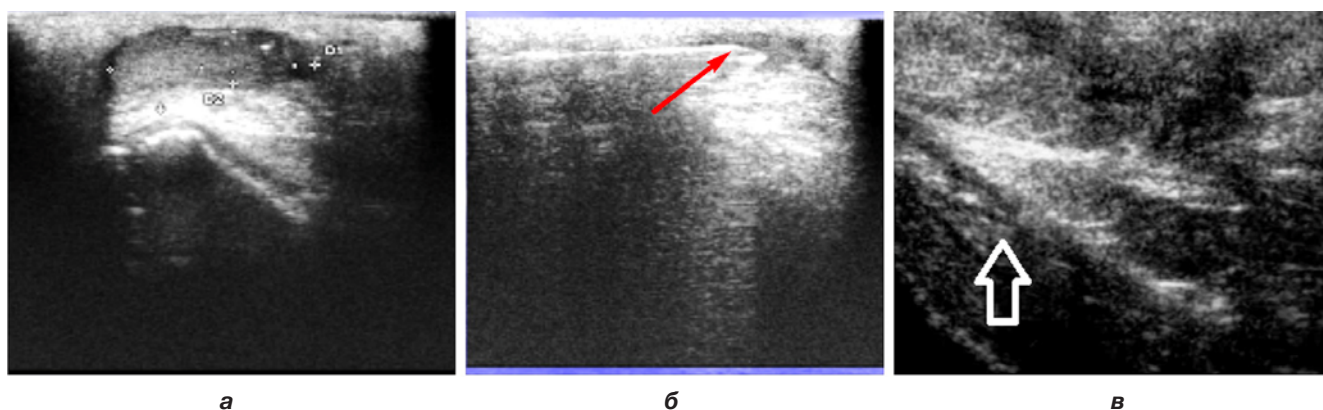


РИС. 6. Ультразвуковое исследование пилонидальной кисты: а – до операции; б – киста с введенным в неё световодом (стрелка); в – рубец на месте пилонидальной кисты через 4 недели после лазерной облитерации (стрелка)

более быстрым восстановлением трудоспособности — уже через 1 неделю после операции; снижением болевого синдрома в послеоперационном периоде.

В настоящий момент в клинике в основном выполняются операции с использованием лазерных технологий. Однако полностью отказаться от традиционной хирургии невозможно, т. к. к каждому пациенту необходимо подбирать индивидуальный подход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение лазерного излучения при облитерации эпителиального копчикового хода селективно воздействует на стенку кисты, вследствие чего происходит её деструкция.

2. Ткани, располагающиеся в непосредственной близости от пилонидальной кисты, не подвергаются деструкции, что подтверждается спектроскопией, изменениями температурных полей, ультразвуковыми и гистологическими данными.

3. Предлагаемый метод лазериндуцированной термокоагуляции пилонидальной кисты безопасен и выполним в лечебных учреждениях, оснащённых необходимым диагностическим и хирургическим оборудованием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soll C, Dindo D, Steinemann D, Hauffe T, Clavien PA, Hahnloser D. Sinusectomy for primary pilonidal sinus: Less is more. *Surgery*. 2011; 150(5): 996-1001. doi: 10.1016/j.surg.2011.06.019

2. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): A novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2011; 15(4): 417-422. doi: 10.1007/s10151-011-0769-2

3. Meinero P, Mori L, Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E.P.Si.T.). *Tech Coloproctol*. 2014; 18(4): 389-392. doi: 10.1007/s10151-013-1016-9

4. Kepenekci I, Demirkan A, Celasin H, Gecim IE. Unroofing and curettage for the treatment of acute and chronic pilonidal disease. *World J Surg*. 2010; 34(1): 153-157. doi: 10.1007/s00268-009-0245-6

5. Romic I, Moric T, Bruketa T, Bogdanic B. Laser treatment of pilonidal sinus: Our first experience at the Day Surgery Unit in a University Hospital Center Zagreb. *PSJ*. 2019; 5(2): 17-18.

6. Абушкин И.А., Привалов В.А., Лаппа А.В. *Способ хирургического лечения эпителиального копчикового хода*: Патент № 2283632 Рос. Федерация; МПК А61В 18/22. № 2005100352/14; заявл. 11.01.2005; опубл. 20.09.2006. Бюл. № 26. [Abushkin IA, Privalov VA, Lappa AV. *The method of surgical treatment of the epithelial coccygeal course*: Patent No. 2283632 of the Russian Federation. 2006; (26). (In Russ.)].

7. Золотухин Д.С., Сергийко С.В., Крочек И.В. Современные методы лечения эпителиального копчикового хода. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021; 24(1): 80-88. [Zolotukhin DS, Sergiyko SV, Krochek IV. Modern methods of treatment of pilonidal disease. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2021; 24(1): 80-88. (In Russ.)]. doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-80-88

8. Albahadili MA, Majeed AW. Pilonidal sinus management using 980 nm diode laser. *J Health Med Nurs*. 2016; (33): 106-111.

9. Alferink M, Atmowihardjo L, Smeenk R, Cadanova D, Schouten R. Pilonidal disease laser therapy: Short term results of an observational cohort study. *World J Surg Surgical Res*. 2019; 2: 1143.

10. Крочек И.В., Сергийко С.В., Шумилин И.И. Наш опыт амбулаторного хирургического лечения эпителиального копчикового хода оптоволоконным лазером. *Лазерная медицина*. 2019; 23(S3): 21. [Krochek IV, Sergiyko SV, Shumilin II. Our experience of outpatient surgical treatment of epithelial coccygeal passage with a fiber-optic laser. *Laser Medicine*. 2019; 23(S3): 21. (In Russ.)].

11. Хубезов Д.А., Луканин Р.В., Кротков А.Р., Огорельцев А.Ю., Серебрянский П.В., Юдина Е.А. Результаты лазерной облитерации в хирургическом лечении эпителиального копчикового хода. *Колонпроктология*. 2020; 19(2): 91-103. [Khubezov DA, Lukanin RV, Krotkov AR, Ogoreltsev AY, Serebryansky PV, Yudina EA. Laser ablation for pilonidal disease. *Koloproktologia*. 2020; 19(2): 91-103. (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-91-103

12. Золотухин Д.С., Крочек И.В., Сергийко С.В. Лечение эпителиального копчикового хода у детей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Лазерная медицина*. 2020; 24(4): 32-36. [Zolotukhin DS, Krochek IV, Sergiyko SV. Treatment of the pilonidal sinus in children using laser radiation. *Laser Medicine*. 2020; 24(4): 32-36. (In Russ.)]. doi: 10.37895/2071-8004-2020-24-4-32-36

13. Чернядьев С.А., Чернооков А.И., Жияяков А.В., Коробова Н.Ю. Сравнение эффективности интерстициальной лазерной облитерации и артротомической коагуляции соустья кисты Бейкера. *Хирург*. 2014; (10): 73-77. [Chernyadyev SA, Chernookov AI, Zhilyakov AV, Korobova NYu. Comparison of the effectiveness between the method of interstitial laser obliteration coagulation and surgery baker cyst under control. *Surgeon*. 2014; (10): 73-77. (In Russ.)].

14. Journé-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D, Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(3): 234-239. doi: 10.1136/bjo.81.3.234

15. Somogyvári K, Myricz P, Gerlinger I, Kereskai L, Szanyi I, Takács I. Morphological and histological effects of radiofrequency and laser (KTP and Nd:YAG) treatment of the inferior turbinates in animals. *Surg Innov*. 2017; 24(1): 5-14. doi: 10.1177/1553350616673452

16. Горенков Р.В., Рогаткин Д.А., Карпов В.И., Любченко П.Н. *Практическое руководство по приме-*

нию прибора «Спектротест» в типовых задачах различных областей медицины. М.: НПП «Циклон-тест»; 2007. [Gorenkov RV, Rogatkin DA, Karpov VI, Lyubchenko PN. *Practical guidelines on the use of the "Spektrotest" device in typical tasks of various fields of medicine*. Moscow: NPP "Tsiklon-test"; 2007. (In Russ.)].

17. Белов Ю.В. *Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники*. М.: ДеНово; 2011. [Belov YuV. *Guidelines on vascular surgery with an atlas of surgical techniques*. Moscow: DeNovo; 2011. (In Russ.)].

18. Дмитрук Л.Н., Любченко П.Н. *Сочетанная лазерная доплеровская флоуметрия и оптическая тканевая оксиметрия в исследованиях системы микроциркуляции крови*. 2006. [Dmitruk LN, Lyubchenko PN. *Combined laser Doppler flowmetry and optical tissue oximetry in the study of the blood microcirculation system*. 2006. (In Russ.)].

19. Якубке Х.Д., Ешкайт Х.М. (ред.). *Аминокислоты, пептиды, белки*. М.: Мир; 1985: 356-363. [Jakubke KhD, Eshkayt KhM. (eds). *Amino acids, peptides, proteins*. Moscow: Mir; 1985: 356-363. (In Russ.)].

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Золотухин Дмитрий Сергеевич – ассистент кафедры общей и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2942-1450

Крочек Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры общей и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7567-9030

Сергийко Сергей Владимирович – д.м.н., заведующий кафедрой общей и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6694-9030

Для переписки

Золотухин Дмитрий Сергеевич, as12er@mail.ru

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Dmitry S. Zolotukhin – Teaching Assistant at the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0003-2942-1450

Igor V. Krochek – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0001-7567-9030

Sergey V. Sergiyko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0001-6694-9030

Corresponding author

Dmitry S. Zolotukhin, as12er@mail.ru

Получена 09.11.2022

Принята 05.12.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 09.11.2022

Accepted 05.12.2022

Published 12.12.2022

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Ильичева Е.А., Берсенов Г.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Множественное поражение околощитовидных желез (ОЩЖ) при первичном гиперпаратиреозе остаётся нерешённой проблемой в эндокринной хирургии. Это связано со сложностью клинико-лабораторного прогнозирования, недостаточной чувствительностью методов визуализации и интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона.

Цель исследования. Разработка прогностической шкалы множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование, включающее 126 наблюдений хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза (2019–2021 гг.) Задачей исследования была разработка шкалы прогнозирования множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа.

Результаты. Разработанная шкала включает определение в сыворотке крови уровней альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона, скорости клубочковой фильтрации, измерение параметров околощитовидных желез по данным ультразвукового исследования и/или сцинтиграфии с оценкой согласованности этих результатов и определение величины коэффициента $K_{\text{Б}}$. Результаты оцениваются в баллах. При сумме баллов меньше 2 диагностируют множественное поражение ОЩЖ; при сумме, равной или больше 2 баллов – поражение одной железы.

Заключение. Математическое прогнозирование множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе позволяет уточнить дооперационный диагноз и планировать объём оперативного лечения.

Ключевые слова: множественное поражение околощитовидных желез, первичный гиперпаратиреоз, диагностика, прогнозирование

Для цитирования: Ильичева Е.А., Берсенов Г.А. Прогнозирование и диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 50-56. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-50-56

PREDICTION AND DIAGNOSIS OF MULTIGLAND PARATHYROID DISEASE USING THE METHOD OF MATHEMATICAL ANALYSIS

Ilyicheva E.A., Bersenev G.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Background. Multigland parathyroid disease remains an unresolved problem in endocrine surgery. This is caused by the complexity of clinical and laboratory prediction, insufficient sensitivity of imaging methods and intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone.

The aim. To develop a predictive scale for multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism.

Materials and methods. We conducted a single-center prospective study which included 126 cases of surgical treatment of primary hyperparathyroidism (2019–2021). The main objective of the study was to develop a scale for predicting multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism using the method of mathematical analysis.

Results. The developed scale includes determination of serum levels of albumin-corrected calcium and parathyroid hormone, glomerular filtration rate, measurement of parathyroid glands parameters according to ultrasound and/or scintigraphy and assessment of the consistency of these results and determination of the K_{IB} coefficient. The results are appraised by points. If the total score is less than 2 points, multigland parathyroid disease is diagnosed; if the total score equals to or more than 2 points – single-gland parathyroid disease.

Conclusion. Mathematical prediction of multigland parathyroid disease allows us to clarify the preoperative diagnosis and to plan the scope of surgical treatment.

Key words: *multigland parathyroid disease, primary hyperparathyroidism, prediction, diagnostics*

For citation: Ilyicheva E.A., Bersenev G.A. Prediction and diagnosis of multigland parathyroid disease using the method of mathematical analysis. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 50-56. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-50-56

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — третье по распространённости эндокринологическое заболевание [1]. В 80–85 % наблюдений встречается солитарное, а в четверти случаев — множественное поражение околощитовидных желез (ОЩЖ) [2]. Учитывая автономную повышенную продукцию паратиреоидного гормона (ПТГ), единственное радикальное лечение ПГПТ — хирургическое [3].

Сложность клинико-лабораторного прогнозирования, низкая чувствительность методов визуализации, неоднозначность оценки эффективности операции интраоперационным мониторингом интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) — составляющие проблемы множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

Чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) — 41,8 %, сцинтиграфии — 34,5 %, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) — 64,3 % [4]. Несоответствие результатов исследований составляет 38 % [5]. При аденоме одной ОЩЖ использование двух методов визуализации (УЗИ + сцинтиграфия) повышает точность до 99 % [6]. Интраоперационный мониторинг иПТГ при патологии одной ОЩЖ в 90 % случаев говорит о радикальности паратиреоидэктомии. При множественном поражении ОЩЖ результаты интраоперационного мониторинга иПТГ у 20–45 % пациентов не дают оснований судить о радикальности оперативного лечения [7].

Для прогнозирования множественного поражения ОЩЖ и выбора оптимального хирургического доступа предложена шкала CaPTHUS, которая ориентируется на 5 критериев (уровни общего кальция крови и ПТГ, данные УЗИ и сцинтиграфии, согласованность данных двух методов), каждому из которых присваивается 1 балл. Значение шкалы CaPTHUS ≥ 3 баллов должно свидетельствовать о поражении одной железы, при значении < 3 баллов — о множественном поражении ОЩЖ [8]. Разработан индекс Висконсина (WIN), учитывающий предоперационные значения общего кальция и ПТГ, произведение которых даёт значение индекса. Выделяют три класса: индекс WIN ≥ 1600 ; $800 < \text{WIN} < 1600$; WIN ≤ 800 . Значение индекса WIN ≥ 1600 говорит о высокой вероятности соли-

тарной аденомы ОЩЖ ≤ 800 — о множественном поражении ОЩЖ [9]. Изучая их репрезентативность, L. De Pasquale и соавт. сообщили, что шкала CaPTHUS позволила спрогнозировать множественное поражение ОЩЖ в 25 % случаев, а индекс WIN — в 16,7 % [10]. M. Serradilla-Martín et al. также отмечают неэффективность WIN в прогнозировании мультифокального поражения ОЩЖ, а шкала CaPTHUS позволила определить множественное поражение в 66 % наблюдений [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать шкалу прогнозирования множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное исследование, включающее 208 наблюдений. В исследуемую когорту включены пациенты независимо от пола и возраста, которым в течение 2019–2021 гг. выполнено хирургическое вмешательство по поводу первичного, вторичного (у больных, получающих заместительную почечную терапию) и третичного гиперпаратиреоза (после трансплантации почки). Критерием включения был клинический диагноз ПГПТ, критериями исключения — клинический диагноз вторичного или третичного гиперпаратиреоза и подозрение на наследственный характер ПГПТ. В соответствии с данными критериями в исследование включены 126 пациентов: основная группа — пациенты с множественным поражением ОЩЖ с ПГПТ ($n = 31$); группа сравнения — пациенты с солитарной аденомой ОЩЖ с ПГПТ ($n = 95$). Половозрастная характеристика исследуемых представлена в таблице 1.

Все клинические, лабораторные и инструментальные исследования проведены на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская орденская «Знак почёта» областная клиническая больница», которое является клинической базой для научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

ТАБЛИЦА 1
ПОЛОВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Показатели		Основная группа ($n = 31$)	Группа сравнения ($n = 95$)	p
Возраст лет, Me (IQR)		63,0 (58,0–67,0)	61,0 (56,0–67,0)	$> 0,1$
Пол	женский, n (%)	30 (96,7)	85 (89,5)	$> 0,1$
	мужской, n (%)	1 (3,3)	10 (10,5)	

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (IQR) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию Манна – Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде абсолютного и процентного значений с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера).

Клинико-инструментальное обследование включало демографические (пол, возраст), биохимические показатели крови (креатинин с расчётом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (2011), общий и ионизированный кальций, альбумин), уровень паратиреоидного гормона, уровень витамина D (кальцидиол), суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой. Выполнялось УЗИ органов живота, а также остеоденситометрия с определением Т-критерия для верификации формы ПГПТ. Анатомические особенности ОЩЖ оценивали на основании УЗИ и скинтиграфии. Исследовался уровень альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона на первые сутки после операции. Проводилось гистологическое исследование операционного материала.

Основной конечной точкой исследования была разработка шкалы прогнозирования поражения ОЩЖ при ПГПТ (Приоритетная справка № 2022121240 от 03.08.2022).

Статистический анализ данных проводили на основании пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США; лицензия № AXAR402G263414FA-V).

На первом этапе выполнялся как описательный, так и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы (Me) с нижним и верхним квартилями — межквартильного диапазона (IQR, interquartile range). Определение статистической значимости различий для непрерывных данных (p) в сравниваемых выборках проведено по критериям Манна — Уитни (U) и Кра-

скела — Уоллиса (H); для категориальных данных — по критериям Пирсона (χ^2) и Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На втором этапе проводился корреляционный анализ статистически значимых параметров на основе ранговых корреляций Спирмена; после этого — многофакторный анализ согласующихся пар признаков методом множественной фиксированной нелинейной регрессии.

Для сравнения к исследуемой когорте пациентов применяли шкалу CaPTHUS и индекс WIN.

Оперативные вмешательства проводили, мониторируя и ПТГ. Оценивали и ПТГ через 10 мин после паратиреоидэктомии, и при его снижении на 50 % и более (согласно Венским критериям) операцию считали завершённой. Когда понижение и ПТГ через 10 мин после паратиреоидэктомии составляло менее 50 %, проводилась традиционная двусторонняя ревизия шеи с повторными пробами и ПТГ.

Оценивали диагностические чувствительность (ДЧ) и специфичность (ДС), положительную прогностическую ценность (ПЦПР), отрицательную прогностическую ценность (ПЦОР) и диагностическую точность (ДТ) предложенной шкалы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены характерные для множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ изменения показателей фильтрационной функции почек ($p \leq 0,01$), уровня альбумин-скорректированного кальция ($p \leq 0,05$) и ПТГ ($p \leq 0,05$), а так-

ТАБЛИЦА 2

ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ПГПТ

Характеристика	Основная группа ($n = 31$)	Группа сравнения ($n = 95$)		p_1	p_2	p_3
		СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ² ($n = 75$)	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² ($n = 20$)			
Са, скорректированный по альбумину (референсные значения – 2,1–2,6 ммоль/л), Me (IQR)	2,63 (2,54–2,76)	2,63 (2,53–2,76)	2,78 (2,76–2,87)	$> 0,1$	$\leq 0,05$	$> 0,1$
ПТГ (референсные значения – 15,0–68,3 пг/мл), Me (IQR)	149,60 (108,60–213,10)	159,6 (117,4–276,0)	237,4 (165,1–546,65)	$> 0,1$	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$
Креатинин (референсные значения: мужчины < 0,106 ммоль/л; женщины < 0,08 ммоль/л), Me (IQR)	0,08 (0,079–0,12)	0,09 (0,078–0,095)	0,11 (0,09–0,12)	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м ²), Me (IQR)	62,00 (44,24–73,00)	80,0 (73,0–91,0)	51,5 (47,0–55,0)	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
Согласованность данных УЗИ и скинтиграфии	да, n (%) нет, n (%)	0 (0) 31 (100)	56 (77,3) 19 (22,7)	13 (65) 7 (35)	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$ $> 0,1$

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде Me (IQR) с расчётом уровня статистической значимости по критерию Манна — Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде абсолютного и процентного значений с расчётом уровня статистической значимости по критерию χ^2 (точный критерий Фишера). Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты. p_1 – сравнение основной группы и группы сравнения 1 (с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²); p_2 – сравнение основной группы и группы сравнения 2 (с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²); p_3 – сравнение группы сравнения 1 с группой сравнения 2.

же несогласованность двух методов предоперационной локализации (УЗИ и сцинтиграфия) ($p \leq 0,01$) (табл. 2).

Установлена сопряжённость изменения этих параметров у пациентов с солитарным поражением при расчётной СКФ (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73м² и для пациентов с множественным поражением ОЩЖ. Для группы ПГПТ с солитарным поражением при рСКФ > 60 мл/мин/1,73м² сопряжённости параметров не обнаружено.

Тестирование с использованием многофакторного анализа позволило получить статистически значимую модель зависимости ПГПТ от рСКФ (коэффициент множественной регрессии – 0,574; коэффициент детерминации – 0,330; скорректированный коэффициент детерминации – 0,280; p (в модели) = 0,001).

Установлено, что 54 (72 %) больных из группы пациентов с солитарным поражением ОЩЖ с рСКФ > 60 мл/мин/1,73м² находятся в диапазоне рСКФ > 73 мл/мин/1,73 м², по сравнению с 7 (22,5 %) пациентами из группы множественного поражения ОЩЖ ($p \leq 0,01$) (рис. 1).

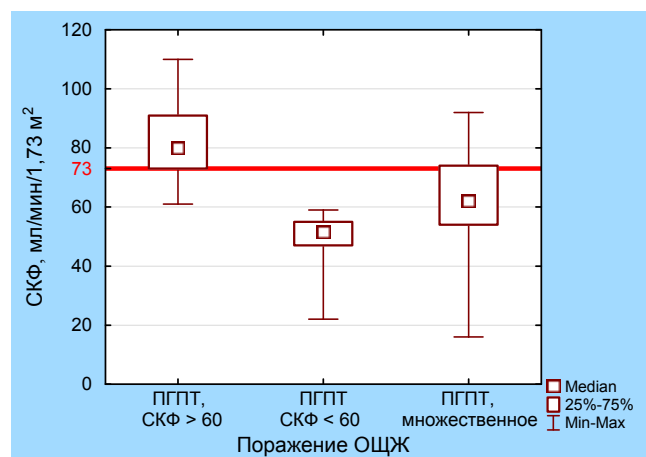


РИС. 1. Сравнительная характеристика пациентов с ПГПТ с солитарным (рСКФ > 60 мл/мин/1,73м² и рСКФ < 60 мл/мин/1,73м²) и множественным поражением ОЩЖ по рСКФ (по формуле СКД-EPI, 2011)

Для дальнейшей дифференцировки пациентов с ПГПТ при уровне рСКФ ≤ 73 мл/мин/1,73 м² использован коэффициент K_{IB} = уровень ПТГ крови $\times$ уровень альбумин-скорректированного кальция крови.

Сравнительный анализ исследуемых групп по уровню K_{IB} методом Краскела – Уоллиса позволил установить, что 20 (64,5 %) пациентов из группы с множественным поражением ОЩЖ находятся в диапазоне значений коэффициента ≤ 480 , по сравнению с 7 (7,36 %) пациентами из общей когорты ($n = 95$) с солитарным поражением ОЩЖ ($p \leq 0,01$) (рис. 2).

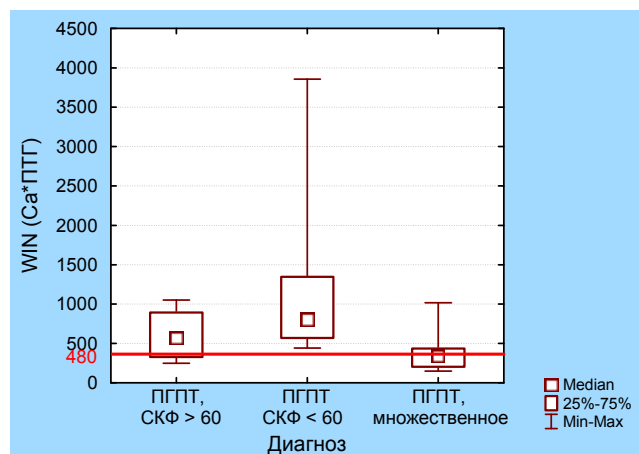


РИС. 2. Сравнительная характеристика пациентов с ПГПТ с солитарным (рСКФ > 60 мл/мин/1,73м² и рСКФ < 60 мл/мин/1,73м²) и множественным поражением ОЩЖ по K_{IB} при рСКФ ≤ 73 мл/мин/1,73 м²

Тестирование введённого коэффициента и согласованности двух методов предоперационной локализации при уровне рСКФ < 73 мл/мин/1,73 м² с использованием многофакторного анализа позволило получить статистически значимую модель зависимости ПГПТ от данных критериев (коэффициент множественной регрессии – 0,677; коэффициент детерминации – 0,459; скорректированный коэффициент детерминации – 0,433; p (в модели) = 0,000).

На основании полученной модели возможно ввести шкалу прогнозирования множественного поражения ОЩЖ при спорадическом ПГПТ.

Сумма баллов < 2 определяет возможность множественного поражения ОЩЖ; при сумме, равной или более 2 баллов – возможность солитарного поражения при спорадическом ПГПТ.

Все 95 пациентов с солитарным поражением находились в диапазоне значения суммы баллов 2 и более; среди пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ таких было 12 (38,7 %) из 31 ($p \leq 0,01$ по критерию χ^2). В диапазоне значения суммы баллов < 2 находились только 18 (61,3 %) пациентов с множественным поражением.

В таблице 3 представлены диагностические характеристики предложенных шкал в сравнении с известными методами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Международные и национальные клинические рекомендации предлагают при единственной адене ОЩЖ выполнение селективной паратиреоаденомэктомии с контролем с помощью интраоперационного мониторинга иПТГ [3, 12, 13]. Консенсусный доклад Европейского общества эндокринных хирургов рекомендует при множествен-

ТАБЛИЦА 3

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕДЛОЖЕННЫХ ШКАЛ ДООПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОЩЖ ПРИ СПОРАДИЧЕСКОМ ПГПТ В СРАВНЕНИИ С ИЗВЕСТНЫМИ МЕТОДАМИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ/ДИАГНОСТИКИ

Методы	ДЧ	ДС	ДТ	ПЦПР	ПЦОР
Разработанная шкала	78,06	100	79,03	100	88,78
Шкала CaPTHUS	42,1	68	55	50	60
Индекс Висконсина (WIN)	35	75	55	53,8	58,06
УЗИ	27,7	69,2	48,45	38,5	58
Сцинтиграфия	16,6	76,9	46,75	33,3	57,1
Интраоперационный мониторинг иПТГ	72,2	92,3	82,25	86,6	82,7
Интраоперационная двусторонняя ревизия шеи	55,5	100	77,75	100	76,4

ном поражении ОЩЖ при ПГПТ проводить билатеральную ревизию шеи с интраоперационным мониторингом иПТГ [14]. Главное — прогнозировать множественное поражение ОЩЖ на предоперационном этапе. Между тем в большинстве наблюдений множественное поражение диагностируется интраоперационно либо в послеоперационном периоде, когда констатируется персистенция заболевания после удаления одной ОЩЖ [14].

Проведённый анализ показал низкую диагностическую точность как предложенных ранее прогностических тестов (CaPTHUS и WIN — 55 %), так и визуальных методов исследования (УЗИ — 48,45 %, сцинтиграфия — 46,75 %), что не противоречит данным литературы [4, 10, 11, 14]. Согласованность результатов предоперационной УЗИ и сцинтиграфии при солитарном ПГПТ выявлена в 57,7 % наблюдений и отсутствовала при множественном поражении ОЩЖ (100 %) ($p \leq 0,01$, критерий χ^2).

В этой связи предложенная шкала прогнозирования множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ, общий балл которой < 2 имеет 100%-ю положительную прогностическую ценность для выявления пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ, позволяет заподозрить данный вариант заболевания.

Результаты проведённого исследования показывают, что предложенная шкала предоперационного прогнозирования множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ объективно оценивает ситуацию у пациентов гиперфункцией более одной ОЩЖ при ПГПТ, её полезность должна быть подтверждена в дальнейших проспективных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа по-

зволяет уточнить дооперационный диагноз и планировать объём оперативного лечения. В сравнении с известными шкалами предложенная основана на оценке стандартных методов обследования пациентов с первичным гиперпаратиреозом, не требует использования специализированного оборудования, инструментария и дополнительных экономических затрат, позволяет профилировать персистенцию заболевания; имеет специфичность 96,1 %, точность 81,35 %, чувствительность 66,6 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)].
2. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2): 115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104
3. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(4): 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Krupinova JA, Voronkova IA, Kim IV, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(4): 94-124. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12801
4. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, et al. The truth about double adenomas: Incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone. *J Am Coll Surg*. 2016; 222(6): 1044-1052. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048
5. Lew JJ, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery*. 2008; 144(2): 299-306. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.039

6. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg.* 2006; 30(5): 697-704. doi: 10.1007/s00268-005-0338-9

7. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of <100 pg/mL. *Surgery.* 2006; 140(6): 883-889; discussion 889-890. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.016

8. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh QY, Clark OH. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: A simple and accurate scoring model. *Arch Surg.* 2006; 141(8): 777-782; discussion 782. doi: 10.1001/archsurg.141.8.777

9. Mazeh H, Chen H, Levenson G, Sippel RS. Creation of a "Wisconsin index" nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy. *Ann Surg.* 2013; 257(1): 138-141. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbe1

10. De Pasquale L, Lori E, Bulfamante AM, Felsati G, Castellani L, Saibene AM. Evaluation of Wisconsin and CaPTHUS indices usefulness for predicting monoglandular and multiglandular disease in patients with primary hyperparathyroidism through the analysis of a single-center experience. *Int J Endocrinol.* 2021; 2021: 2040284. doi: 10.1155/2021/2040284

11. Serradilla-Martín M, Palomares-Cano A, Cantalejo-Díaz M, Mogollón-González M, Brea-Gómez E, Muñoz-Pérez NV, et al. Usefulness of the Wisconsin and CaPTHUS indices for predicting multiglandular disease in patients with primary hyperparathyroidism in a southern European population. *Gland Surg.* 2021; 10(3): 861-869. doi: 10.21037/gs-20-857

12. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413

13. Irvin GL 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg.* 2004; 28(12): 1287-1292. doi: 10.1007/s00268-004-7708-6

14. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – A consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400(8): 887-905. doi: 10.1007/s00423-015-1348-1

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ИИЦХТ (протокол № 8 от 23.12.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществляется в соответствии с планом НИР ИИЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (сроки выполнения 2013–2021 гг.), а также НИР «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний» (сроки выполнения 2022–2026 гг.).

Информация об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-2081-8665

Берсенов Глеб Александрович – аспирант научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-6887-8325

Для переписки

Берсенов Глеб Александрович, glbersenev17@gmail.com

Ethics approval

The study was approved by the Biomedical ethics committee of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (protocol No. 8 d.d. 23.12.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The study and publication of the article is carried out in accordance with the plan of the research work of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology No. 063 "Biomedical technologies for the prevention and treatment of organ failure in reconstructive and restorative surgery" (2013–2021) and "Personalized approach to the prevention and correction of multiple organ dysfunction in the treatment of surgical diseases" (2022–2026).

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-2081-8665

Gleb A. Bersenev – Postgraduate at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-6887-8325

Corresponding author

Gleb A. Bersenev, glbersenev17@gmail.com

Получена 01.11.2022

Принята 05.12.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 01.11.2022

Accepted 05.12.2022

Published 12.12.2022

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РОЕМС-СИНДРОМА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Быков Ю.Н. ¹, Бендер Т.Б. ¹, Васильев Ю.Н. ¹, Бохна А.С. ², Широкова А.В. ¹,
Василькова С.В. ¹, Меринова Н.И. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

РОЕМС-синдром – редкое системное заболевание, которое проявляется следующими основными симптомами: полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, парапротеинемия, кожные изменения. Представлен клинический случай РОЕМС-синдрома у пациента 42 лет. Диагноз верифицирован после появления и нарастания экстраневральных симптомов, таких как выраженные отёки, дыхательная недостаточность, эндокринопатия, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. По результатам дополнительного исследования выявлена характерная для этого заболевания парапротеинемия. Проведён курс специфической терапии в гематологическом отделении, отмечен положительный эффект. В связи с мультисистемным поражением органов возможно наличие разнообразных дебютов заболевания, что затрудняет правильную диагностику и назначение соответствующей терапии.

Ключевые слова: РОЕМС-синдром, парапротеинемия, полинейропатия, органомегалия

Для цитирования: Быков Ю.Н., Бендер Т.Б., Васильев Ю.Н., Бохна А.С., Широкова А.В., Василькова С.В., Меринова Н.И. Клиническое наблюдение РОЕМС-синдрома: трудности диагностики и лечения. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 57-63. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-57-63

CLINICAL OBSERVATION OF POEMS SYNDROME: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Bykov Yu.N. ¹, Bender T.B. ¹, Vasiliev Yu.N. ¹, Bokhna A.S. ², Shirokova A.V. ¹,
Vasilkova S.V. ¹, Merinova N.I. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

POEMS syndrome is a rare systemic disease that manifests with the following main symptoms: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, paraproteinemia, skin changes. A clinical case of POEMS syndrome in a 42-year-old patient is presented. The diagnosis was verified after the appearance and increase of extraneural symptoms, such as severe edema, respiratory failure, endocrinopathy, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy. Additional examinations of the patient revealed paraproteinemia which is typical for this disease. The patient had a course of specific therapy in the hematology department that caused a positive effect. Due to multisystem organ damage, there may be a variety of onsets of the disease, which makes correct diagnosis and prescription of appropriate therapy difficult.

Key words: *POEMS syndrome, paraproteinemia, polyneuropathy, organomegaly*

For citation: Bykov Yu.N., Bender T.B., Vasiliev Yu.N., Bokhna A.S., Shirokova A.V., Vasilkova S.V., Merinova N.I. Clinical observation of POEMS syndrome: Difficulties in diagnosis and treatment. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 57-63. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-57-63

ВВЕДЕНИЕ

Термин «POEMS-синдром» был предложен Р.А. Bardwick и соавт. в 1980 г. и представляет собой аббревиатуру, образованную из первых букв английских названий наиболее частых симптомов заболевания: Polyneuropathy — полинейропатия, Organomegaly — органомегалия, Endocrinopathy — эндокринопатия, M protein — M-градиент и Skin changes — кожные изменения [1]. Однако в сокращениях не получили отражения многие другие, нередко встречающиеся, важные признаки этой патологии. Несмотря на эти ограничения, данный термин практически вытеснил более ранние названия заболевания (синдром Crow — Fukase, болезнь Takatsuki).

Ещё в 1956 г. R.S. Crow описал двух больных с плазмоцитомой, у которых имелась тяжёлая полинейропатия в сочетании с рядом других признаков, включающих лимфаденопатию, пигментацию кожи, симптом белых ногтей, значительное снижение массы тела. Выявленные симптомы были расценены автором как паранеопластические проявления, связанные с плазмоцитомой [2].

В 1974 г. K. Takatsuki и соавт. описали ассоциацию миеломы с эндокринопатией, гиперпигментацией кожи. Они впервые заявили, что подобное сочетание может быть новым синдромом, и в связи с частым выявлением данного симптомокомплекса у жителей японских островов предложили название — японская системная болезнь. Однако по результатам более поздних исследований, частота встречаемости данного синдрома в других этнических группах оказалась сопоставимой с его распространённостью у японцев [3].

Патогенез и этиология POEMS-синдрома мало изучены. По данным ряда авторов, в основе патогенеза лежит цитокиновая реакция. У пациентов с POEMS-синдромом отмечено значимое повышение интерлейкина (IL) 1, фактора некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α), и IL-6, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) [4]. Избыток VEGF стимулирует высокую пролиферативную активность эндотелиоцитов, эндотелиоз, на фоне которого возможно развитие микротромбозов, что приводит к системности проявлений заболевания [5, 6]. Высокая пролиферативная активность IL-6 способствует развитию тромбоцитоза, остеосклероза, изменений в лимфатических узлах, увеличению продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), что может привести к гиперпигментации [6]. В качестве вероятной причины запуска цитокиновой реакции рассматривают вирус герпеса человека 8-го типа [5, 6].

Средний возраст дебюта POEMS-синдрома — 40–60 лет [6], течение медленное, но неуклонно прогрессирующее. Как правило, одним из первых клинических проявлений заболевания явля-

ется дистальная полинейропатия с преобладанием моторных нарушений в нижних конечностях, приводящая к развитию вялых дистальных парезов, снижению двигательной активности пациента, вплоть до полной обездвиженности [7]. Пациенты часто предъявляют жалобы на парестезии, онемение в стопах, которые по мере развития заболевания прогрессируют и становятся выраженными.

Моноклональная плазмоклеточная пролиферация — второй по частоте после полинейропатии (95–100 %) симптом заболевания. Но с учётом наличия отрицательного M-градиента у большинства пациентов с POEMS-синдромом [8] (ввиду крайне низкого уровня моноклональной гаммапатии при этой патологии) рекомендовано проведение более чувствительного диагностического метода (электрофореза белков плазмы с иммунофиксацией).

Органомегалия встречается у половины пациентов и чаще всего представлена гепатоспленомегалией и лимфаденопатией (чаще генерализованной) [9].

К проявлениям эндокринопатии относят эректильную дисфункцию у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин, гинекомастию, гипотиреоз, надпочечниковую недостаточность, гиперпаратиреоз [10].

В половине случаев встречаются кожные изменения в виде гиперпигментации пальцев, склеротических изменений, акроцианоза, ангиоматоза кожи [11].

Из дополнительных симптомов следует отметить отёки (периферические отеки конечностей, асцит, гидроторакс, гидроперикард), очаги деструкции в костной ткани (остеосклеротические изменения), тромбоцитоз, очаги пневмосклероза, невыраженную протеинурию, микрогематурию, лихорадку неясного генеза, потерю веса [12].

Диагностические критерии POEMS-синдрома подразделяют на большие (полинейропатия, моноклональная плазмоклеточная пролиферация, склеротические изменения костей, повышение VEGF) и малые (органомегалия, увеличение внесосудистого объёма жидкости, эндокринопатии, кожные изменения, отёк диска зрительного нерва, тромбоцитоз). Диагноз является достоверным при наличии не менее трёх больших критериев (причём полинейропатия и моноклональная плазмоклеточная пролиферация являются обязательными) и одного малого [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент А., 42 года, житель Республики Бурятия. Считает себя больным с октября 2015 г., когда впервые появились покалывание и онемение в стопах. Пациента беспокоили онемение нижних конечностей, периодическая боль в спине. Обращал-

ся к неврологу по месту жительства. Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного-крестцового отдела позвоночника. Выявлен остеосклероз позвонка LIII. Лечился с диагнозом дорсопатия поясничного отдела позвоночника без существенного эффекта.

С апреля 2016 г. отмечал постепенно нарастающую слабость в ногах, изменилась походка, в мае 2016 г. возникли отеки нижних конечностей. Проходил всестороннее обследование в Республиканской клинической больнице им. Н.А. Семашко в г. Улан-Удэ. С июня 2016 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) определялся небольшой выпот в перикарде в левой плевральной полости. Тогда же фиксировались отеки на ногах, повышение показателя ревматоидного фактора (РФ), а также медиастинальная, подмышечная лимфаденопатия, очаговые образования тел позвонков грудного отдела, очаговые образования средней доли правого лёгкого (лимфоузлы, очаговый пневмосклероз) по данным МРТ. В общем анализе крови фигурировал тромбоцитоз $500\text{--}650 \times 10^9/\text{л}$. В августе 2016 г. у пациента развился острый коронарный синдром; по данным коронарографии определён стеноз огибающей артерии до 70 %, проведено стентирование. В октябре 2016 г. ревматологом по месту жительства выставлен диагноз: системная склеродермия, синдром Шегрена. Проконсультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2016 г. Исследовались специфические маркеры склеродермии: анти-scl-70, анти-Цетром А, АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду), РФ, анти-Ro/SS-A. Получены отрицательные результаты, ревматологический диагноз был снят.

В январе 2017 г. впервые обратился в неврологическое отделение клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России с жалобами на слабость, онемение, покалывание в ногах, преимущественно в дистальных отделах, отеки нижних конечностей до середины голени, изменение походки, общую слабость. Больной обследован: выявлен тромбоцитоз $554\text{--}636 \times 10^9/\text{л}$, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 45,7 мг/л, повышение глобулинов альфа-1, альфа-2, гамма-глобулинов; по данным электронейромиографии (ЭНМГ) выявлены признаки демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей. Выставлен диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, периферический квадрипарез, легко выраженный в руках, выраженный в дистальных отделах ног. Проведено лечение: метилпреднизолон 1000 мг внутривенно (в/в) капельно № 5, иммуноглобулин человеческий 400 мг/кг 25000 мг в/в капельно № 5. Отмечена положительная динамика: отеки уменьшились, несколько улучшилась ходьба, при выписке рекомендован приём таблетированного преднизолона

в дозе 60 мг/сут. в течение 1,5 мес. с постепенной отменой под наблюдением врача поликлиники.

В июле 2017 г. пациент повторно поступает в неврологическое отделение клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России с ухудшением. Жалобы: выросла слабость в ногах, стал ходить с опорой на трость, дистальные отделы ног похудели, возобновились отеки до середины голени, стал периодически падать при ходьбе за счёт парезов ног, появились потливость стоп, ладоней, общая слабость, покалывание, онемение в кистях. По результатам проведённого обследования выявлены: тромбоцитоз $695 \times 10^9/\text{л}$, белок в общем анализе мочи 0,02 г/л. По данным ЭНМГ от 13.07.2017 обнаружены признаки грубого демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей. Проведено лечение: метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно № 5. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения отеков и улучшения ходьбы.

В сентябре 2017 г. осмотрен гематологом в г. Улан-Удэ. Выставлен диагноз: хроническое миелопролиферативное заболевание? Тромбоцитемия? Носитель полиморфизма генов в гетерозиготной форме (ITGA2), по гемозиготному типу AII. Рекомендован приём ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. В октябре 2017 г. по месту жительства больному проведена трепанобиопсия: выявлены признаки, характерные для эссенциальной тромбоцитемии.

В декабре 2017 г. больной в третий раз поступил в неврологическое отделение Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России с жалобами на ухудшение состояния: выросла слабость в нижних и верхних конечностях, больше выраженная в дистальных отделах конечностей; передвигался при помощи трости; бывали падения из-за слабости в ногах; чувствительные нарушения в стопах и кистях; общая слабость; отеки нижних конечностей; имелось затруднение дыхания, чувство нехватки воздуха в горизонтальном положении; произошла потеря веса (до 6 кг за месяц); отмечал осиплость голоса. Неврологический статус: лёгкая дисфония (грубость, приглушённость голоса); снижен глоточный рефлекс; резко снижен кашлевой рефлекс. Объём активных движений ограничен в дистальных отделах конечностей за счёт парезов. Мышечный тонус в конечностях слегка снижен. Сила мышечных групп: в руках в проксимальных отделах — 5 баллов, в дистальных отделах — 4 балла; в ногах в проксимальных отделах — 3,5 балла, в дистальных отделах — 1 балл, до степени пlegии в мышцах-разгибателях стоп. Избирательных амиотрофий нет. Сухожильные рефлексы с конечностей не вызываются. Отмечена болевая гипестезия по полиневритическому типу в ногах.

По результатам методов дополнительного исследования выявлены лёгкая анемия, лимфоци-

тоз, лейкопения, гипопропротеинемия, снижение альбуминов, гипергаммаглобулинемия, повышение СРБ, эритроцитурия, бактериурия, лейкоцитурия. При проведении эхокардиографии выявлен гидроторакс; на УЗИ органов брюшной полости — асцит, двухсторонний гидроторакс. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки имеется двухсторонняя застойная пневмония, лимфаденопатия медиастинальная и подмышечная, абдоминальная, гепатоспленомегалия, множественные остеосклеротические образования тел позвонков грудного отдела позвоночника, грудины (больше данных, свидетельствующих об эностозах).

Через 4 дня от момента поступления развилось значительное ухудшение состояния — появилось повышение температуры тела до 37,5–38 °С, выросла одышка, усилились отёки (лица, рук, ног до уровня верхних третей бёдер). Пациент был переведён в палату интенсивной терапии и реанимации (ПИТиР), интубирован, переведён на искусственную вентиляцию лёгких в связи с грубыми дыхательными нарушениями.

В условиях ПИТиР проведено обследование. В анализах крови: анемия лёгкой степени, скорость оседания эритроцитов — 33 мм/ч, тромбоциты в норме, гипопропротеинемия, незначительное повышение Д-димера.

ЭНМГ: грубое поражение моторных и сенсорных волокон нервов нижних и верхних конечностей; грубое поражение моторных волокон диафрагмальных нервов с двух сторон (парез диафрагмы).

Получены отрицательные результаты в рамках поиска аутоиммунного (антитела к ганглиозидам, антистрептолизин-О, РФ, антиядерные антитела, антитела к двухспиральной ДНК), онкологического (онкомаркеры, проведены фибробронхоскопия, фиброгастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, щитовидной железы, МСКТ органов грудной клетки) и туберкулёзного (исследована мокрота на предмет микобактерий методом полимеразной цепной реакции) процессов.

По результатам УЗИ щитовидной железы выявлена шейная лимфаденопатия с обеих сторон, по результатам УЗИ паховых лимфоузлов — признаки умеренной паховой лимфаденопатии с обеих сторон.

Отмечалось повышение белка сывороточно-амилоида до 340,00 мг/л (при норме менее 6,4 мг/л). Однако гистологическое исследование кожи области живота, слизистой желудка и бронхов с окраской конго красным не выявили отложений амилоида.

Определение белковых фракций методом электрофореза выявило лишь повышение глобулинов альфа-1, альфа-2, гамма-глобулинов. Электрофорез белков с иммунофиксацией позволил выя-

вить в зоне гамма-глобулинов гомогенную фракцию, которая была идентифицирована как IgG lambda тип, что позволило сделать вывод о наличии моноклональной секреции (парапротеинемии) у данного пациента.

Проведено лечение: метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно № 7; оксигенотерапия; антибиотикотерапия (эртапенем, ванкомицин, метронидазол, флуконазол); диуретическая терапия (фуросемид, спиронолактон); коррекция гипопропротеинемии и кислотно-щелочного равновесия.

На фоне проведённого лечения отмечалась положительная динамика: появились рефлексы с сухожилия бицепса, улучшился кашлевой рефлекс, выросла сила в кистях, снова мог совершать минимальные движения в стопах, стал лучше дышать, значительно уменьшились отеки.

Пациент повторно проконсультирован гематологом Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ), выставлен диагноз: РОEMS-синдром: вторичная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, смешанная (моторно-сенсорно-вегетативная) форма, выраженный квадрипарез периферического характера с преобладанием в дистальных отделах нижних конечностей; моноклональная секреция $\text{A}\lambda$; остеосклероз 3-го и 4-го поясничных позвонков; гепатоспленомегалия, медиастинальная и абдоминальная лимфаденопатия, анасарка (гидроторакс, гидроторакс, асцит, периферические отеки); тромбоцитоз в анамнезе; кардиомегалия с диастолической дисфункцией и сохранённой фракцией выброса. Хроническая сердечная недостаточность IIА, функциональный класс 3. Рекомендовано проведение курсов цитостатической терапии (алкеран, бортезомиб) в условиях гематологического отделения.

В конце декабря 2017 г. пациент был экстубирован, переведён в общую палату неврологического отделения, предъявлял жалобы на выраженную слабость в конечностях с преобладанием в дистальных отделах, затруднённое дыхание из-за мокроты, скапливающейся в трахее (сохраняется ослабленный кашлевой рефлекс), общую слабость.

Через несколько дней пациент был переведён в гематологическое отделение ИОКБ с рекомендацией продолжить приём гормональной терапии в таблетированной форме: преднизолон 60 мг/сут. через день длительно, до стабилизации состояния, с контролем по выраженности двигательного дефекта.

После проведённой специализированной терапии в условиях гематологического отделения достигнута относительная ремиссия заболевания, положительная динамика, в том числе регресс неврологической симптоматики. Из отделения пациент ушёл с опорой на ходунки, с рекомендацией диспансерного наблюдения у невролога и гематолога по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённый клинический случай демонстрирует необходимость более широкой информированности врачей разных специальностей о такой патологии, как POEMS-синдром. Зачастую пациенты с этой нозологией в течение длительного времени наблюдаются с диагнозом полинейропатии неутонченного генеза или хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, не получая адекватной специфической терапии. В большинстве случаев дебют заболевания происходит с экстракраневральных симптомов, таких как гинекомастия [6], гиперпигментация, гипотиреоз, эректильная дисфункция, периферические отеки [14], одышка [15]. В литературе описаны случаи развития POEMS-синдрома у пациентов с ревматоидным артритом [16] и миеломной болезнью [7]. Лабораторные исследования даже при наличии классической клинической картины заболевания не всегда показывают ожидаемое увеличение уровня VEGF [17] и наличие моноклональной гиперсекреции [8], что свидетельствует о наличии атипичных форм POEMS-синдрома и требует дальнейшего изучения механизмов патогенеза этого заболевания. Особое значение имеет проведение электрофореза белков плазмы крови с иммунофиксацией, что позволяет выявить в зоне гамма-глобулинов гомогенную фракцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980; 59(4): 311-322. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006
2. Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*. 1956; 2(4996): 802-804. doi: 10.1136/bmj.2.4996.802
3. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(5): 476-479. doi: 10.1136/jnnp-2011-301706
4. Cerri F, Falzone YM, Riva N, Quattrini A. An update on the diagnosis and management of the polyneuropathy of POEMS syndrome. *J Neurol*. 2019; 266(1): 258-267. doi: 10.1007/s00415-018-9068-4
5. Главинская Н.Г., Траян Д.А., Иванова И.Б., Горшечникова Н.В., Попова В.А., Меркурьев В.Н. POEMS-синдром. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; (3): 92-94. [Glavinskaya NG, Trayan DA, Ivanova IB, Gorshechnikova NV, Popova VA, Merkurev V.N. POEMS-syndrom. *Pacific Medical Journal*. 2017; (3): 92-94. (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.92-94
6. Лебедев П.А., Паранина Е.В., Россиев В.А., Федорова Е.Ю., Николаева А.С. POEMS-синдром: трудности диагностики. *Терапевтический архив*. 2020; 92(7): 104-108. [Lebedev PA, Paranina EV, Rossiye V, Fedorova EY, Nikolaeva AS. POEMS-syndrome: Diagnostic difficulties. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(7): 104-108. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000596
7. Барламов П.Н., Голубева М.Е., Васильева Э.Р., Мересий С.В., Щёкотов В.В. Случай поздней диагностики POEMS-синдрома. *Клиницист*. 2011; 5(4): 48-52. [Barlamov PN, Golubeva ME, Vasiliev ER, Meres SV, Shchekotov VV. Case of the late diagnosis of POEMS-syndrome. *The Clinician*. 2011; 5(4): 48-52. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2011-4-48-52
8. Du HP, Zhang Y, Sun LM, Luo L. Two cases of special POEMS syndrome without monoclonal protein expression: A case report and literature review. *J Int Med Res*. 2021; 49(4): 300060521990967. doi: 10.1177/0300060521990967
9. Brown R, Ginsberg L. POEMS syndrome: Clinical update. *J Neurol*. 2019; 266(1): 268-277. doi: 10.1007/s00415-018-9110-6
10. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(7): 812-827. doi: 10.1002/ajh.25495
11. Xie X, Li R, Lu Y, Li X, Kuang P, Wang C, et al. Not the final diagnosis: From Addison's disease to POEMS syndrome: A case report and literature review. *J Int Med Res*. 2021; 49(12): 3000605211066239. doi: 10.1177/03000605211066239
12. Wang Y, Huang LB, Shi YH, Fu H, Xu Z, Zheng GQ, et al. Characteristics of 1946 cases of POEMS syndrome in Chinese subjects: A literature-based study. *Front Immunol*. 2019; 10: 1428. doi: 10.3389/fimmu.2019.01428
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В., и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(4): 4-10. [Piradov MA, Suponeva NA, Ginzberg MA, Nikitin SS, Varlamova EYu, Ryzhko VV, et al. POEMS-syndrome: A literature review and case reports. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(4): 4-10. (In Russ.)].
14. Li H, Huang Y, Li Y, Zheng B, Cui J, Liu M. Endocrine manifestations in POEMS syndrome: A case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19(1): 33. doi: 10.1186/s12902-019-0355-6
15. Zhang J, Ouyang Z, Li R, Leng A, Liu T. POEMS syndrome presenting with abdominal distension, lower limb edema and shortness of breath: A case report and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019; 44(6): 706-713. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.015
16. Akagi T, Mukai T, Kodama S, Morita Y. POEMS syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2017; bcr2017220875. doi: 10.1136/bcr-2017-220875
17. Pulivarthi S, Gurram MK. An atypical presentation of POEMS syndrome with IgG kappa type M protein and normal VEGF level: Case report and review of literature. *J Cancer Res Ther*. 2018; 14(3): 679-681. doi: 10.4103/0973-1482.172123

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Быков Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7836-5179

Бендер Татьяна Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6767-2480

Васильев Юрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-0181-3292

Бохна Анастасия Степановна – врач-невролог областной консультативной поликлиники, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-9977-5847

Широкова Арина Валерьевна – врач-невролог неврологического отделения клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5729-9555

Василькова Светлана Владимировна – врач-невролог неврологического отделения клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9208-9983

Меринова Надежда Иннокентьевна – к.м.н., врач-терапевт, заместитель главного врача по терапии клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-4222-1878

Для переписки

Бендер Татьяна Борисовна, gaponenko_21@mail.ru

Получена 05.07.2022

Принята 28.09.2022

Опубликована 12.12.2022

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Yury N. Bykov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7836-5179

Tatiana B. Bender – Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6767-2480

Yury N. Vasiliev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-0181-3292

Anastasia S. Bokhna – Neurologist at the Regional Counselling Outpatient Clinic, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-9977-5847

Arina V. Shirokova – Neurologist at the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5729-9555

Svetlana V. Vasilkova – Neurologist at the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9208-9983

Nadezhda I. Merinova – Cand. Sci. (Med.), General Physician, Deputy Chief Doctor for Medical Affairs of the Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4222-1878

Corresponding author

Tatiana B. Bender, gaponenko_21@mail.ru

Received 05.07.2022

Accepted 28.09.2022

Published 12.12.2022

ГРЫЖА МОРГАНЬИ – ЛАРРЕЯ У ВЗРОСЛОГО

Махутов В.Н.¹, Лебедева Д.В.², Шевченко Д.А.¹, Григорьев Е.Г.^{2,3}

¹ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обсуждается лечение пациента 30 лет с впервые выявленной диафрагмальной грыжей Морганьи – Ларрея. Среди диафрагмальных грыж патология Морганьи – Ларрея встречается в 26 % случаев, чаще справа. Приведены данные о вариантах доступов при абдомино-медиастинальных грыжах. В описанном наблюдении плановое оперативное вмешательство выполнено из лапаротомного доступа. Содержимое грыжи представлено поперечной ободочной кишкой и большим сальником, как и в большинстве случаев, по данным литературы. Грыжевой мешок в указанном клиническом случае был удалён, пластика дефекта выполнена местными тканями диафрагмы. Учитывая снижение качества жизни при данной патологии, а также риски развития осложнений, таким пациентам целесообразно выполнять оперативное вмешательство в плановом порядке. Остаются нерешёнными вопросы выбора оперативного доступа, способа пластики диафрагмы и целесообразности иссечения грыжевого мешка.

Ключевые слова: грыжа Морганьи – Ларрея, диафрагмальные грыжи, ретростернальные грыжи, дефект диафрагмы, грыжевой мешок, транспозиция органов

Для цитирования: Махутов В.Н., Лебедева Д.В., Шевченко Д.А., Григорьев Е.Г. Грыжа Морганьи – Ларрея у взрослого. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 64-69. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-64-69

MORGAGNI – LARREY HERNIA IN AN ADULT PATIENT

Makhutov V.N.¹, Lebedeva D.V.², Shevchenko D.A.¹, Grigoryev E.G.^{2,3}

¹ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case of the treatment of a 30-year-old patient with a newly diagnosed diaphragmatic Morgagni – Larrey hernia. Among diaphragmatic hernias, Morgagni – Larrey pathology occurs in 26 % of cases, mostly on the right side. The article includes data on the options for surgical approach in abdominodiaphragmatic hernias. In the described clinical observation, the planned surgical intervention was performed through laparotomy access. The hernia content included the transverse colon and the greater omentum, as it was in most cases presented in the literature. We removed the hernial sac and repaired the defect using local tissues of the diaphragm. Taking into account the decrease in the quality of life in this pathology, as well as the risks of complications, it is advisable for such patients to perform surgical intervention in an elective manner. The issues of choosing a surgical approach, the method of diaphragm plasty and the advisability of excising the hernial sac remain unresolved.

Key words: *Morgagni – Larrey hernia, diaphragmatic hernia, retrosternal hernia, diaphragm defect, hernial sac, situs inversus*

For citation: Makhutov V.N., Lebedeva D.V., Shevchenko D.A., Grigoryev E.G. Morgagni – Larrey hernia in an adult patient. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 64-69 doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-64-69

ВВЕДЕНИЕ

Абдомино-медиастинальные грыжи при врожденном дефекте диафрагмы слева или справа от грудины впервые описаны итальянским анатомом Джованни Баттиста Морганьи в 1769 г. [1]. Позднее, в связи с тем, что военный хирург армии Наполеона Бонапарта Доминик Жан Ларрей изучал анатомию загрудинного пространства для обоснования пункции перикарда при ранении сердца, ретростернальные грыжи стали называть его именем.

По данным С.А. Плаксина, из 78 пациентов с диафрагмальными грыжами у 26 % была выявлена патология Морганьи – Ларрея, и у половины из них она обнаружена случайно [2]. Подобную информацию публикуют V. Dumra и соавт.: естественные дефекты обнаруживаются в 20–25 % врожденных и в 2,6 % всех диафрагмальных грыж [3]. У детей обсуждаемая патология встречается в 3 % наблюдений прооперированных грыж диафрагмы [4]. В 80–90 % наблюдений грыжи Морганьи – Ларрея локализуются справа от грудины, в 8 % – с обеих сторон, в 2 % – слева [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обсудить особенности диагностики и хирургического лечения грыжи Морганьи – Ларрея у взрослого.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В январе 2022 г. в поликлинику ГБУЗ ИОКБ обратился пациент 30 лет с жалобами на ощущение дискомфорта в правой половине грудной клетки, запоры, «урчание» в правой половине грудной клетки, одышку при физической нагрузке, сохранявшуюся в течение последних 3 лет. Перенесенные травмы, операции отрицает.

Общее состояние пациента удовлетворительное. Сознание ясное. Тип телосложения гиперстенический; рост 170 см, вес 95 кг. Индекс массы тела – 32,87 кг/м². Цвет кожи и видимых слизистых оболочек обычный. Отеки мягких тканей нижних конечностей отсутствуют. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. Форма грудной клетки обычная. Тип дыхания брюшной. Частота дыхательных движений в покое – 16 в мин. Пальпация грудной клетки безболезненная. Перкуторный звук ясный, легочный над левым и тимпанический – над правым гемитораксом, где при аускультации выслушиваются шумы, напоминающие перистальтику кишечника. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье на 2 см латеральнее среднеключичной линии слева. Сокращения сердца ритмичные, тоны приглушены. Частота сердечных сокращений – 76 уд./мин. Артериальное давление на левой и правой руках одинаковое – 120/80 мм рт. ст. Пульс на периферических артериях стоп удовлетворительный. Язык при осмотре чистый, влажный. Живот увеличен в объеме за счет чрезмерного развития подкожно-жировой клетчатки; при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный. Цвет кала коричневый. Ректально: анальная область не изменена. Тонус сфинктеров в норме. Стенки прямой кишки гладкие, эластичные. Диурез адекватный выпитой жидкости.

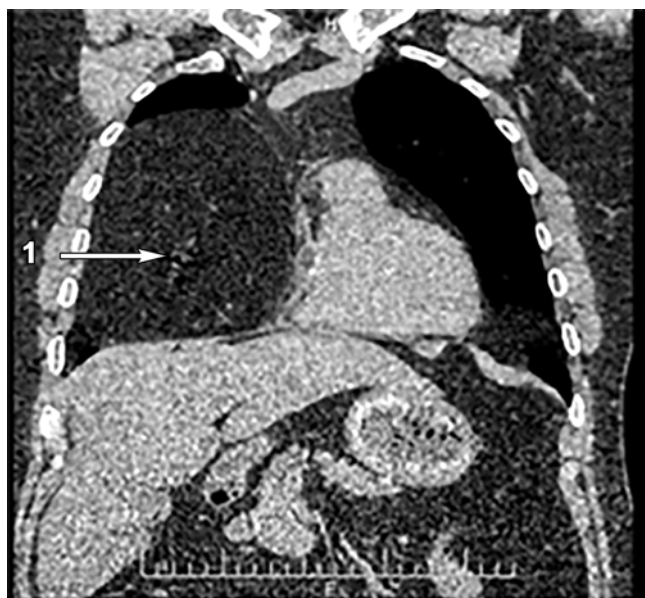


РИС. 1. КТ-топограмма грудной клетки в прямой и боковой проекциях: 1 – грыжевое содержимое; 2 – цель Морганьи – Ларрея

На ирригоскопии установлена транспозиция в средостении правых отделов поперечной ободочной кишки, долихосигма. На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки грыжевое содержимое занимает почти весь гемиторакс справа (толстая кишка и большой сальник). Ворота — правая околопупочная диафрагмальная щель (рис. 1).

Пациент госпитализирован в торакальное хирургическое отделение в марте 2022 г. для хирургического лечения.

После верхнесрединной лапаротомии обнаружен дефект диафрагмы в области грудинно-рёберного треугольника, размером до 10 см (рис. 2). Грыжевое содержимое представлено поперечной ободочной кишкой и большим сальником, которые перемещены в брюшную полость. Грыжевой мешок иссечён. Выполнена пластика дефекта с формированием дубликатуры избытком ткани диафрагмы. Осуществлено дренирование подпечёчного пространства.



РИС. 2. Интраоперационное фото: грыжевые ворота

Гистологическое заключение: грыжевой мешок размером 12 × 8 см; стенка представлена волокнистой соединительной тканью с мезотелиальной выстилкой.

Выполнена рентгенография грудной клетки в прямой проекции — лёгкое расправлено (рис. 3).

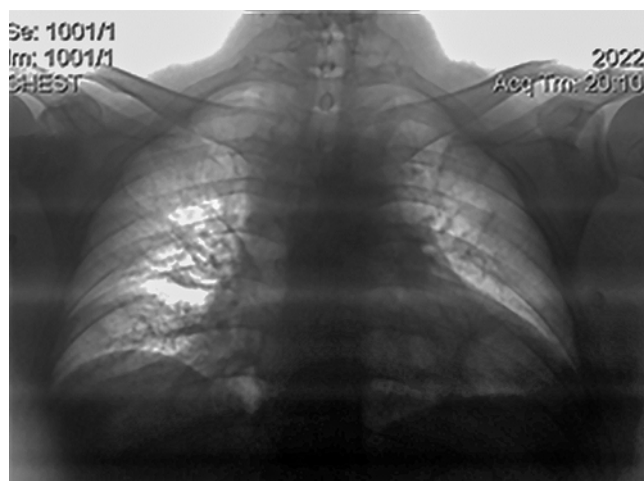


РИС. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции в 1-е сутки после оперативного вмешательства

На 2-е сутки удалён дренаж из брюшной полости, на 8-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Осмотрен через 4 месяца, жалоб не предъявляет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятно, клинические проявления грыжи Морганьи — Ларрея у взрослого появляются в связи с повышением внутрибрюшного давления. D. Lev-Chelouche и соавт. отмечают, что по этой причине грыжу Морганьи — Ларрея не выявляют у детей [6]. Травма, ожирение, переедание, физические нагрузки и беременность являются наиболее частыми причинами перемещения органов живота в переднее средостение через диафрагмальные дефекты [7, 8].

У мужчин заболевание выявляют в более раннем возрасте, чем у женщин [9]. По данным исследования M.C. Young и соавт. ($n = 43$), у 19 % пациентов отсутствовала клиника ретростеральной грыжи, у 35,7 % отмечалась одышка при физической нагрузке, у 28,6 % — диспепсия и запоры, у 17 % — их сочетание, у 37 % — боль в животе или грудной клетке [10]. Между размером грыжи и её проявлениями определённых закономерностей не обнаружено.

Толстая кишка и сальник являются наиболее частым содержимым грыжевого мешка. Редко в средостение перемещаются желудок и печень [10–12].

Для грыжесечения используют верхнюю срединную лапаротомию; хорошая экспозиция позволяет без труда низвести в живот перемещённые органы и в большинстве наблюдений резецировать грыжевой мешок. В течение последних 15–20 лет грыжесечение часто выполняют при лапароскопии [13]. Дефект диафрагмы обычно закрывают сетчатыми имплантатами (64 %), грыже-

вой мешок удаляют редко. Почти в половине наблюдений выполняется торакотомия, которая обеспечивает экспозицию для безопасного отделения грыжевого мешка от структур средостения и его удаления [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на, как правило, бессимптомное течение грыжи Морганьи – Ларрея, при её случайном обнаружении необходимо плановое хирургическое вмешательство для предупреждения известных осложнений. Вопросы выбора оперативного доступа, способа пластики диафрагмы и целесообразности иссечения грыжевого мешка остаются спорными и требуют дальнейшего изучения с анализом отдалённых результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Morgagni GB. Of disorders of the thorax (Letters 15–27). In: *The seats and causes of diseases investigated by anatomy*; in five books. Moscow: Nobel Press; 2012.
2. Плаксин С.А. Диагностика и лечение грыж Морганьи – Ларрея. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022; (2): 24–29. [Plaksin SA. Diagnostics and treatment of Morgagni – Larrey hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022; (2): 2429. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia202202124
3. Dumpa V, Chandrasekharan P. *Congenital diaphragmatic hernia* (updated August 8, 2022). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556076> [date of access: 03.10.2022].
4. Slioui B, Abdellaoui M, Belabbes S, Dafiri R. Une association malformative exceptionnelle: Situs inversus totalis et hernie r tro-costo-xypho dienne [An exceptional malformative association: Situs inversus totalis and retro-costo-xyphoidian hernia]. *Pan Afr Med J*. 2019; 32: 167. doi: 10.11604/pamj.2019.32.167.6558
5. Arian S, Dogan MB, Kocakusak A, Ersoz F, Sari S, Duzko ylu Y, et al. Morgagni’s hernia: Analysis of 21 patients with our clinical experience in diagnosis and treatment. *Indian J Surg*. 2018; 80(3): 239–244. doi: 10.1007/s12262-016-1580-0
6. Lev-Chelouche D, Ravid A, Michowitz M, Klausner JM, Kluger Y. Morgagni hernia: Unique presentations in elderly patients. *J Clin Gastroenterol*. 1999; 28(1): 81–82. doi: 10.1097/00004836-199901000-00022
7. Ipek T, Altinli E, Yuceyar S, Erturk S, Eyuboglu E, Akcal T. Laparoscopic repair of a Morgagni – Larrey hernia: Report of three cases. *Surg Today*. 2002; 32(10): 902–905. doi: 10.1007/s005950200177
8. Mar n-Blazquez AA, Candel MF, Parra PA, M n dez M, R denas J, Rojas MJ, et al. Morgagni hernia: Repair with a mesh using laparoscopic surgery. *Hernia*. 2004; 8(1): 70–72. doi: 10.1007/s10029-003-0145-x
9. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP. Presentation and management of Morgagni hernias in adults: A review of 298 cases. *Surg Endosc*. 2008; 22(6): 1413–1420. doi: 10.1007/s00464-008-9754-x
10. Young MC, Saddoughi SA, Aho JM, Harmsen WS, Allen MS, Blackmon SH, et al. Comparison of laparoscopic versus open surgical management of Morgagni hernia. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(1): 257–261. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2018.08.021
11. Agarwal N, Dokania MK, Kumar GR, Manda DG, Singh Rana AK. Significant liver atrophy due to vascular compromise associated with adult congenital diaphragmatic hernia. *Cureus*. 2021; 13(8): e17158. doi: 10.7759/cureus.17158
12. Oppelt PU, Askevold I, Bender F, Liese J, Padberg W, Hecker A, et al. Morgagni – Larrey diaphragmatic hernia repair in adult patients: A retrospective single-center experience. *Hernia*. 2021; 25(2): 479–489. doi: 10.1007/s10029-020-02147-0
13. Ryan JM, Rogers AC, Hannan EJ, Mastro Simone A, Arumugasamy M. Technical description of laparoscopic Morgagni hernia repair with primary closure and onlay composite mesh placement. *Hernia*. 2018; 22(4): 697–705. doi: 10.1007/s10029-018-1760-x

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Irkutsk Regional Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

Информация об авторах

Махутов Валерий Николаевич – к.м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница». ORCID: 0000-0001-7318-7193

Лебедева Дарья Владимировна – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7388-1679

Шевченко Денис Александрович – врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-3620-7949

Григорьев Евгений Георгиевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5082-7028

Для переписки

Григорьев Евгений Георгиевич, egg.irk@gmail.com

Information about the authors

Valeriy N. Makhutov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracic Surgery, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-7318-7193

Daria V. Lebedeva – Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7388-1679

Denis A. Shevchenko – Surgeon at the Department of Thoracic Surgery, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-3620-7949

Evgeny G. Grigoryev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Academic Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5082-7028

Corresponding author

Evgeny G. Grigoryev, egg.irk@gmail.com

Получена 14.11.2022

Принята 28.11.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 14.11.2022

Accepted 28.11.2022

Published 12.12.2022

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

СТРЕСС (ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ): ЛЕКЦИЯ

Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

В лекции представлены стадии и механизмы развития стресс-реакции, её биологическое значение, описаны основные виды стрессоров, эффекты гормонов, участвующих в развитии стресса. Показаны функции отдельных компонентов стресс-системы и их взаимодействия. Подробно проанализированы адаптивные эффекты стресса, а также его роль в формировании патологии человека. Уделено внимание психоэмоциональному стрессу, особенностям его развития и влиянию на организм, в том числе психосоматической патологии.

Ключевые слова: стресс, общий адаптационный синдром, психоэмоциональный стресс, стрессоры, глюкокортикоиды, катехоламины, гипоталамус, адаптация, болезни адаптации

Для цитирования: Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 70-80. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80

STRESS (GENERAL ADAPTATION SYNDROME): LECTURE

Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The lecture presents the stages and mechanisms of development of the stress reaction, its biological significance, describes the main types of stressors, the effects of hormones involved in the development of stress. The functions of individual components of the stress system and their interaction are shown. The adaptive effects of stress, as well as its role in the formation of human pathology are analyzed in detail. Attention is paid to psychoemotional stress, the features of its development and the impact on the body, including psychosomatic pathology.

Key words: *stress, general adaptation syndrome, psychological stress, stressors, glucocorticoids, catecholamines, hypothalamus, adaptation, psychosomatic disorders*

For citation: Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. Stress (general adaptation syndrome): Lecture. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 70-80. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРЕССА

Впервые концепцию стресса сформулировал канадский врач-патолог физиолог Ганс Селье в 1936 г. Термин «*стресс*» имеет англоязычное происхождение и обозначает «напряжение», «давление, прикладываемое к системе».

В 20-е годы прошлого века Ганс Селье во время обучения в Пражском университете обратил внимание на то, что при различных экспериментах на животных в ответ на самые разные раздражители (переохлаждение, травма, интоксикация, инфекции, голод) возникал комплекс схожих неспецифических ответных реакций, среди которых наиболее постоянными и закономерными были следующие:

- 1) гиперемия и гиперплазия коры надпочечников;
- 2) инволюция тимико-лимфатической системы;
- 3) эрозии по ходу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эти изменения в организме впоследствии были названы «классической триадой стресса по Г. Селье».

Далее эти экспериментальные данные были подтверждены группой исследователей, изучавших людей, получивших обширные ожоги. Итогом длительных экспериментальных и практических исследований стало письмо Г. Селье в редакцию английского журнала «Nature», которое было опубликовано 4 июля 1936 г. под названием «Синдром, вызываемый различными повреждающими агентами». В статье описывались стандартные реакции организма на действие различных болезнетворных агентов. С этого сообщения началось исследование стресса как в психологическом, так и в патофизиологическом аспекте.

Стресс — совокупность неспецифических, стандартных, стереотипных реакций организма на действие чрезвычайных раздражителей — стрессоров, направленных на адаптацию к меняющимся условиям. Стресс — это особое состояние организма, возникающее в ответ на действие любых раздражителей, угрожающих гомеостазу, и характеризующееся мобилизацией неспецифических приспособительных реакций для обеспечения адаптации к действующему фактору.

СТРЕССОРЫ

В качестве стрессора, то есть агента, вызывающего стресс, могут выступать любые внешние или внутренние раздражители, обычные или необычные по своей природе, но предъявляющие к организму повышенные требования, реально нарушающие или потенциально угрожающие постоянству внутренней среды организма. Всякая неожиданность, которая нарушает привычное течение жизни, может быть причиной стресса, в том числе неприятные ощущения и воспоминания, социальные кон-

фликты, производственные, бытовые трудности, которые надо преодолевать, инфекции, интенсивные или продолжительные болевые ощущения, тяжёлая физическая нагрузка, высокая или низкая температура окружающей среды, голод, вынужденная неподвижность, гипоксия и т. д. Вот как сам Селье писал о причинах стресса: «Всё приятное и неприятное, что ускоряет ритм жизни, может приводить к стрессу. Болезненный удар и страстный поцелуй в одинаковой мере могут быть его причиной» [1].

Итак, с точки зрения теории стресса, не имеет значения качество раздражителя, действующего на организм: и неожиданная радость, и конфликтная или угрожающая жизни ситуация, и отрицательные эмоции могут вызвать одинаковую ответную реакцию организма. Решающим фактором в развитии стресс-реакции является сила раздражителя. Если раздражитель предъявляет дополнительные требования к организму, вызывает потребность в адаптации, включении новых приспособительных механизмов, то этот фактор становится стрессором. Однако выраженность стрессовой реакции будет, безусловно, зависеть от интенсивности, длительности и частоты воздействия стрессорного фактора. Кроме того, интенсивность стресс-реакции будет определяться адаптационным потенциалом самого организма, его приспособительных возможностей. Например, физическая нагрузка, обычная для тренированного человека (бег на длинные дистанции) и не вызывающая у него сдвигов гомеостаза, будет сильным стрессором для человека нетренированного — попробуйте пробежать марафон без подготовки!

КЛАССИФИКАЦИЯ СТРЕССОРОВ

Существует много классификаций стрессоров. Согласно одной из них [2], стрессоры разделяются на группы по степени опасности для организма.

Первую группу составляют *чрезвычайные раздражители*, непосредственно воздействующие на организм человека: физические (температура, радиация), химические (яды), механические (травмы), биологические факторы. Также в эту группу входят сильные эмоции, боль, гипоксия, голод.

Другую группу составляют *чрезвычайные раздражители*, которые непосредственно не действуют на организм, но являются *потенциально опасными*, — факторы, которые, по мнению человека, могут представлять для него реальную угрозу (вспомним повесть Артура Конан Дойля «Собака Баскервилей», в которой описана смерть сэра Чарльза Баскервиля, увидевшего вдали большую светящуюся собаку, от страха).

Третью группу составляют *неопасные раздражители*, имеющие *неожиданный характер*, внезапно действующие на организм (например, неожиданный громкий звук), в том числе т. н. коммуни-

кативные стрессоры, связанные с деятельностью второй сигнальной системы (например, *неприятная конфликтная ситуация*).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СТРЕССА

Как любой типовой процесс в патологии, стресс оказывает противоречивое влияние на организм. Он может выполнять защитную, положительную функцию, обеспечивая срочную адаптацию к меняющимся факторам и ситуациям окружающей среды. Ганс Селье назвал полезный стресс эустрессом. Например, это стресс, обусловленный положительными эмоциями, ситуациями, при которых человек осознаёт все предстоящие проблемы, знает, как их решить, и настроен на позитивный результат. Эустресс — это непродолжительный стресс невысокой интенсивности; он необходим для полноценной жизни здорового человека.

Продолжительный и чрезмерно интенсивный стресс называется дистрессом. В таком случае стресс становится фактором, способствующим или вызывающим патологические процессы в организме, лежащие в основе развития т. н. болезней адаптации, которые мы рассмотрим далее.

КЛАССИФИКАЦИЯ СТРЕССА

По происхождению выделяют соматический (средовой) и психоэмоциональный стресс [3].

Соматический стресс обусловлен воздействием факторов окружающей среды, напрямую изменяющих гомеостаз организма. К таким факторам относятся: резкие изменения климатических условий (температуры окружающей среды, атмосферного давления, влажности); смена часовых поясов; чрезмерные физические нагрузки; болевой синдром; голод и т. д.

Психоэмоциональный стресс возникает вследствие воздействия достаточно сильных факторов, оказывающих влияние на организм человека через изменения активности высшей нервной деятельности.

Психоэмоциональный стресс можно разделить на информационный и эмоциональный стресс.

В основе *информационного стресса* лежит получение и осмысление большого объёма информации и необходимость принятия ответственного решения на её основе. Зачастую ситуация усугубляется дефицитом времени. Такой вариант стресса часто возникает у врачей, менеджеров, бухгалтеров и экономистов, руководителей различного звена, пилотов, диспетчеров и операторов.

К основным причинам возникновения *эмоционального стресса* относятся: чувство вины и обиды, обмана, ощущение опасности или явной угрозы самому себе или близким людям, изменение социального статуса и условий труда (увольнение, но-

вый коллектив, повышение в должности), наличие неизлечимой болезни, совершение преступления, техногенные катастрофы, боевые действия.

Немаловажной особенностью психологического стресса является тот факт, что первые клинические проявления серьёзного психического потрясения могут появиться через некоторое время и даже спустя несколько месяцев после произошедшего события [4].

СТАДИИ СТРЕССА ПО Г. СЕЛЬЕ

Любой стрессор прямо или опосредованно действует на центральные нервные структуры, управляющие адаптационной деятельностью организма. Эти структуры расположены в коре головного мозга, в ретикулярной формации ствола мозга, в лимбической системе. В этих структурах осуществляется анализ опасности стрессора для гомеостаза и происходит эмоциональное окрашивание восприятия стрессора. Сформировавшийся в вышеперечисленных структурах ответ передаётся различным органам-мишеням, которые обеспечивают развитие неспецифических изменений и являются реакцией организма на предъявленное к нему требование, независимо от его природы. Также инициируются специфические для данного стрессора изменения в организме, связанные с его качеством.

Традиционно в развитии стресса выделяют несколько стадий [5, 6].

I стадия — тревоги — возникает в ответ сразу после начала действия стрессора и развивается в течение первых 6–48 часов.

Реакция тревоги проявляется немедленной мобилизацией защитных ресурсов организма и их перераспределением в пользу интенсивно работающих органов. Одновременно происходит угнетение тех функций, которые для выживания организма в данных условиях имеют меньшее значение, таких как рост, регенерация, пищеварение, репродукция. В этот период формируются инволюция тимико-лимфатической системы (уменьшение размеров тимуса, селезёнки, лимфоузлов), эрозии в желудочно-кишечном тракте, гипотония мышц, гипоксия, гипотермия и ряд других изменений. Катаболические реакции начинают преобладать над анаболическими. Надпочечники увеличивают секрецию ранее наработанных и находящихся в депо (гранулах) гормонов, и это приводит к исчезновению липосом в клетках коры надпочечников и хромаффинных веществ в мозговом слое. Далее синтез гормонов надпочечников увеличивается, и гиперфункция приводит к гипертрофии органа.

Выраженность этих реакций прямо пропорциональна силе и патогенности стрессора. При действии стрессоров небольшой интенсивности и умеренной патогенности не будет формироваться явного угнетения функции органов.

В этот период прослеживается различие в реакции организма на непосредственно воздействующие на организм человека и психоэмоциональные стрессоры. Первая группа стрессоров повреждает ткани организма и приводит к изменению метаболизма. Возникает необходимость активировать компенсаторные механизмы для поддержания гомеостаза: увеличивается выработка катехоламинов, которые инициируют проявление ряда адаптивных реакций. При развитии психоэмоционального стресса симпато-адреналовая система активируется в отсутствие значимых сдвигов в гомеостазе. Такую реакцию организма отмечал ещё предшественник Г. Селье в формировании теории стресса У. Кэннон [7]. Он изучал роль симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников при напряжённых, чрезмерных эмоциональных реакциях организма. Ответ организма в случаях конфликтных, угрожающих ситуаций был охарактеризован учёным как «fight-or-flight» («борись или беги»). Первыми проявлениями активации симпато-адреналовых систем являются повышение общего периферического сопротивления и увеличение силы и частоты сердечных сокращений.

Если мобилизованных резервов организма для противодействия стрессору оказывается достаточно, то адаптация развивается быстро.

Выраженность этой стадии зависит от силы и продолжительности действия раздражителя.

II стадия — резистентности — характеризуется высоким уровнем синтеза гормонов стресса (их содержание в крови может повышаться в 10–20 раз) и перестройкой систем организма, которые обеспечивают адаптацию к действию стрессора. Резистентность организма поднимается выше исходного уровня — и не только к агенту, явившемуся причиной стресса, но и к другим патогенным раздражителям. Это свидетельствует о неспецифичности стресс-реакции.

Стресс, дошедший до стадии резистентности, Г. Селье истолковывал как общий адаптационный синдром (ОАС). В случае прекращения влияния стрессора в эту стадию активируются механизмы долговременной адаптации, нормализуется уровень гормонов стресса, происходит восстановление морфологии и функции органов и тканей до нормы; физиологический стресс на этом заканчивается. Сколько-нибудь выраженных патологических последствий не наступает.

Если патогенный раздражитель имеет чрезмерную силу или действует длительно, многократно, то адаптационные возможности организма могут оказаться несостоятельными. Это приводит к снижению резистентности и развитию конечной стадии ОАС — стадии истощения.

III стадия — истощения. В эту стадию истощается кора надпочечников, наступает её прогрессирующая атрофия и уменьшается продукция глюкокортикоидов (ГК). Также снижается активность

симпато-адреналовой системы, угнетаются все защитные процессы в организме. В результате резистентность организма к любым стрессорам падает до минимума. Длительные катаболические реакции приводят к необратимым структурным изменениям в органах и тканях. Стадия истощения характеризует собой переход эустресса в дистресс. Одним из предлагавшихся признаков отличия эустресса от дистресса является отсутствие увеличения надпочечников.

СТРЕСС-СИСТЕМА

Стресс-система — сложный регуляторный комплекс, который координирует механизмы адаптации и поддерживает гомеостаз организма в изменяющихся условиях. Эта система состоит из стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем.

СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩАЯ СИСТЕМА

Основные компоненты стресс-реализующей системы:

1. Симпато-адреналовая система, эффекторными гормонами которой являются катехоламины (КА) — норадреналин и адреналин.

2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, эффекторными гормонами которой являются глюкокортикоиды (преимущественно кортизол).

Путь активации гиперпродукции катехоламинов. При действии стрессора на организм активируются многие структуры головного мозга, в т. ч. и гипоталамус. Как высший вегетативный центр он активирует симпатическую нервную систему, которая, в свою очередь, через симпатический ствол и чревной нерв активирует мозговой слой надпочечников. Это приводит к увеличению образования и поступления во внутреннюю среду организма гормонов мозгового слоя надпочечников — адреналина и норадреналина.

Путь активации гиперпродукции глюкокортикоидов. Поскольку гипоталамус является также высшим эндокринным центром, то под воздействием стрессора в гипоталамусе увеличивается синтез кортиколиберина (КЛ), который поступает в аденогипофиз, где стимулирует продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ выделяется в кровь и усиливает синтез глюкокортикоидов в корковом слое надпочечников.

Гипоталамус и его роль в развитии стресса

Решающую роль в формировании стресса играет гипоталамус, активация которого наступает при действии любого стрессора. Гипоталамус — это орган центральной нервной системы, который, получив информацию о появлении стрессо-

ра, запускает работу всей стресс-системы, координирует эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма на стрессоры. Особенности строения и физиологии гипоталамуса имеют большое значение для развития стресс-реакции.

Гипоталамус — отдел промежуточного мозга, контролирующей гомеостаз нашего организма.

В гипоталамусе имеются центры, контролирующие процессы теплоотдачи и теплопродукции, аппетита и насыщения, жажды и диуреза, регуляции артериального давления и др.

Наряду с центрами, контролирующими гомеостатические процессы, в гипоталамусе есть центры, участвующие в формировании эмоциональных реакций. Это центры ярости, наказаний и удовольствия.

Раздражение *центра ярости (гнева)* провоцирует агрессивную эмоционально-вегетативно-двигательную реакцию и развитие сильного стресса. Стимуляция *центра наказаний* провоцирует ощущение страха, недовольства, вызывает сильную боль и активную реакцию избегания. Центр наказаний взаимосвязан с центром ярости; их совместная активация обеспечивает внешнюю ответную реакцию в виде обороны и избегания, а также усиление продукции эндогенных опиоидов.

При невозможности или ограничении двигательной-эмоциональной реакции, координируемой центром гнева, преобладают реакции, формируемые центром наказаний. В таком случае развивается сильный и патогенный стресс и сопровождающие его болезни адаптации.

Например, при моделировании у животных болевого стресса в условиях полной иммобилизации у животных не было возможности реализовать двигательные реакции ярости. На этом фоне выделялось недостаточное количество ограничивающих активность стресс-реализующих систем эндогенных опиоидов.

Аналогичная ситуация у людей развивается при психоэмоциональном стрессе. В силу социальных и культурных традиций люди часто вынуждены ограничивать внешние эмоциональные и двигательные реакции, в результате чего происходит стимуляция центра наказаний на фоне торможения реакций ярости. В этих условиях гиперактивируются стресс-реализующие системы на фоне недостаточности стресс-лимитирующих систем и создаются условия для развития патологического стресса. Наиболее патогенные ситуации создаются при невозможности реализовать оборонительные реакции, если индивид зависит от источника стресса, что приводит к социальному стрессу безысходности.

В гипоталамусе также находится *центр удовольствий (или награды, удовлетворения)*, который является компонентом стресс-лимитирующих систем. Центр удовольствий тесно связан с центром ярости, поэтому умеренная активация центра ярости может сопровождаться положительными эмоциями. Очевидно, это необходимо для обеспече-

ния защитного эффекта эмоциональной разрядки при угрозе дистресса.

Эмоциональные реакции, опосредованные активностью гипоталамуса, тесно взаимосвязаны с деятельностью лимбической системы. Лимбическая система состоит из функционально взаимосвязанных структур головного мозга (поясная, парагиппокампальная и зубчатая извилина, гиппокамп, обонятельная луковица, обонятельный тракт и прилежащие участки коры). Лимбическая система обеспечивает регуляцию эмоционально-мотивационного поведения (при страхе, агрессии, стрессе), которое может сопровождаться эмоционально окрашенными двигательными реакциями. При этом она способна как усиливать, так и подавлять их интенсивность.

СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ

Процесс адаптации к повторяющемуся воздействию стрессоров сопровождается активацией механизмов, ограничивающих сверхвозбуждение стресс-реализующих систем. Таким образом предотвращается чрезмерное повышение уровня гормонов стресса в организме и вероятность стрессорных повреждений органов и тканей. Реакции и механизмы, ограничивающие интенсивность стресса, объединяют в стресс-лимитирующую систему.

Выделяют центральные (центральная стресс-лимитирующая система) и периферические (периферическая стресс-лимитирующая система) механизмы.

Основными компонентами центральной стресс-лимитирующей системы являются ГАМК- и опиоидэргические.

ГАМК-эргические нейроны образуют из глутамата γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), которая вместе со своим метаболитом, γ -оксимасляной кислотой, тормозит чрезмерное возбуждение симпатико-адреналовой и гипофизарно-адреналовой систем: вызывает пре- и постсинаптическое торможение нейронов, ограничивает секрецию гормонов стресса.

Опиоидные пептиды — группа пептидов (эндорфины, энкефалины, динарфины и др.), продуцируемых нейронами, локализующимися в разнообразных структурах центральной нервной системы (ЦНС). Они вызывают ряд физиологических эффектов, среди которых анальгезия, эйфория, агрессивное поведение, мотивации удовлетворения, половое влечение, пищевое насыщение. При стрессе опиоидные пептиды тормозят выработку кортиколиберина, вазопрессина, глюкокортикоидных гормонов и КА.

Основные компоненты периферической стресс-лимитирующей системы — это простагландины антиоксиданты.

Простагландины ($ПГЕ_2$, $ПГI_2$) угнетают выход норадреналина из симпатических нервных окончаний. Кроме того, они являются вазодилататорами

и уменьшают ишемическое повреждение органов и тканей. В основе цитопротективного действия лежит их способность подавлять перекисное окисление липидов (ПОЛ) и тем самым предупреждать повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов на мембраны клеток.

Антиоксиданты — системы защиты клетки от повреждения свободными радикалами при развитии оксидативного стресса в органах-мишенях, инициированного большими дозами КА. К антиоксидантам относятся витамины Е, А, С и ферменты каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза. Эти антиоксиданты предотвращают чрезмерную активацию ПОЛ и, соответственно, разрушение мембран клетки. Ферментные антиоксидантные системы клетки являются индуцибельными, и при повторных активациях ПОЛ их мощность нарастает, что повышает резистентность организма.

Активация стресс-лимитирующих систем происходит не после, а одновременно со стресс-реализующими, и их функции тесно сопряжены. Организм способен самостоятельно регулировать интенсивность стресс-реакции путём формирования петель отрицательной обратной связи и секреции стресс-лимитирующих веществ параллельно со стресс-реализующими. Например:

1. Простагландины Е тормозят выход норадреналина из пресинаптических терминалей и уменьшают его уровень, снижая возбуждение симпатической системы.

2. АКТГ и эндорфин синтезируются в клетках гипофиза из общего предшественника проопиомеланокортина под влиянием кортиколиберина и выбрасываются в кровь под влиянием стрессоров одновременно.

3. Глюкокортикоиды по механизму отрицательной обратной связи ограничивают синтез и АКТГ, и эндорфинов.

4. Под влиянием стресс-факторов из надпочечников выделяются адреналин и опиоид мет-энкефалин.

АДАПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Адаптация — процесс приспособления организма к факторам внешней и внутренней среды. Целью реакции организма на стрессор является восстановление гомеостаза.

Различают срочную и долговременную стрессорную адаптацию.

Срочная адаптация основана на эффектах гормонов стресса. Эти эффекты неспецифичны и активируются для противодействия любому стрессору независимо от его вида. Они направлены на активацию работы тех органов, которые жизненно важны и необходимы для адаптации к меняющимся условиям. Механизм адаптогенного действия

глюкокортикоидов и катехоламинов заключается в изменении углеводного, белкового, липидного и других обменов и целевом перераспределении субстратов метаболизма в пользу органов, противодействующих стрессору.

Изменения углеводного обмена. Глюкокортикоиды и катехоламины — антагонисты инсулина, повышающие уровень глюкозы в крови. Глюкокортикоиды стимулируют процессы глюконеогенеза (синтез глюкозы из аминокислот, жирных кислот, глицерина и др.), катехоламины активируют гликогенолиз, и развивается гипергликемия. Несмотря на гипергликемию, поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани и органы (скелетные мышцы, органы желудочно-кишечного тракта, жировая ткань) понижается, т. к. глюкокортикоиды понижают чувствительность этих клеток к инсулину. Одновременно повышается доступность глюкозы для мозга, надпочечников, эритроцитов — их клетки имеют инсулинонезависимые системы захвата и метаболизма глюкозы.

Изменения белкового обмена. Глюкокортикоиды увеличивают синтез белка в сердечной мышце, печени, в органах ЦНС, но одновременно снижают синтез белка и повышают его распад в коже, костях, скелетных мышцах, в лимфоидной и жировой ткани.

Изменения жирового обмена. Под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидов активируется липолиз, освобождая из подкожной жировой клетчатки, лёгких и костного мозга неэтерифицированные жирные кислоты, используемые сердечной и скелетными мышцами, а также почками как энергетические субстраты. Образующиеся при катаболизме белков и липидов аминокислоты и глицерин служат источником для глюконеогенеза в печени и почках.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Под влиянием КА изменяется сосудистый тонус: в сердце, головном мозге, лёгких сосуды расширяются, в подкожной жировой клетчатке, коже, желудочно-кишечном тракте они спазмируются. В результате кровотоков перераспределяется в пользу интенсивно работающих органов. Также увеличиваются частота и сила сердечных сокращений, увеличиваются объём циркулирующей крови, артериальное давление и скорость кровотока, что активирует транспорт O_2 и субстратов к тканям.

Кроме того, катехоламины стимулируют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В результате в крови увеличивается циркуляция вазоконстрикторов ангиотензина 2 и вазопрессина, которые усугубляют повышенный сосудистый тонус. Также в результате повышенного синтеза альдостерона и антидиуретического гормона увеличивается объём циркулирующей крови. Таким образом, РААС участвует в механизме развития артериальной гипертензии при стрессе.

Изменения в дыхательной системе. Адреналин расширяет бронхи и улучшает их проходимость. Глюкокортикоиды усиливают бронхолитический

эффект катехоламинов. Результатом их совместного действия являются гипервентиляция, повышающая эффективность внешнего дыхания.

Изменения в системе крови и иммунной системе. При избытке глюкокортикоидов активируются эритропоэз и тромбоцитопоэз, увеличивается число нейтрофилов; моно- и лимфоцитопоэз при этом угнетаются. В крови развивается лимфопения, а также эозинопения, что приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета; подавляется фагоцитоз.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с тем, что они стабилизируют мембраны клеток, снижают проницаемость сосудов воспаления, тормозят выход из клеток медиаторов воспаления, угнетают эмиграцию лейкоцитов из сосудов в очаг воспаления. Являясь антипиретиками, глюкокортикоиды препятствуют развитию лихорадки. Вследствие усиления апоптоза лимфоцитов подавляется иммунный ответ.

Поскольку поддержание гомеостаза в условиях стресса — процесс сложный и многоступенчатый, в него вовлечены разнообразные гормоны, действующие в синергизме с основными гормонами стресса — катехоламинами и глюкокортикоидами.

Кортиколиберин. Кортиколиберин не только усиливает синтез АКТГ, но и активирует центр страха и тревоги, вызывает анорексию и повышает двигательную активность.

Адренокортикотропный гормон. АКТГ стимулирует кору надпочечников и обладает вненадпочечниковыми эффектами, среди которых можно отметить влияние на поведенческие реакции — АКТГ усиливает тревогу и страх, подавляет половое влечение, повышает кратковременную память.

Таким образом, кортиколиберин и АКТГ участвуют в формировании характерного эмоционального фона в начальной стадии стресса.

Вазопрессин. Ряд стрессоров, вызывающих дегидратацию и гиповолемию, очень сильно стимулируют вазопрессиногенез. Вазопрессин, продукция которого в при чрезвычайных ситуациях может многократно возрасти, задерживает воду и сохраняет объём циркулирующей крови, вызывает сужение сосудов кожи и мышц, а в больших дозах — и коронарных сосудов (в связи с чем он является фактором риска сердечно-сосудистой патологии при стрессе). Поведенческие эффекты этого гормона заключаются в стимуляции памяти.

Гормоны щитовидной железы. Гиперсекреция гормонов щитовидной железы формируется преимущественно при стрессе, вызванном переохлаждением. Эти гормоны увеличивают основной обмен и способствуют развитию гипергликемии, повышают катаболизм белка, усиливают липолиз, что способствует кетоацидозу (при недостаточном увеличении продукции инсулина или инсулинорезистентности); увеличивают диурез, повышают возбудимость ЦНС и симпатической нервной системы, в результате чего могут отмечаться тахи-

кардия и гипертония. Дополнительным эффектом гормонов стресса при интенсификации обмена веществ является увеличение температуры тела.

При длительном действии слабого или умеренного стрессора наступает долговременная (специфическая) адаптация: специфическая резистентность к конкретному виду стрессора повышается и уровень гормонов стресса нормализуется. Активируются процессы анаболизма, восстанавливаются потраченные запасы и даже формируется их резерв, т. е. формируется структурный след адаптации.

Структурный след — совокупность структурных изменений, развивающихся в пределах функциональной системы, отвечающих за её адаптацию и увеличивающих её мощность.

Например, если в качестве стрессора выступают повышенные физические нагрузки, структурный след адаптации будет заключаться в гипертрофии скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Физические нагрузки, являвшиеся в начале тренировок чрезмерными, становятся обыденными, и физиологический стресс завершается, уровень гормонов стресса снижается до нормального значения.

ПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Ещё Г. Селье отметил, что стресс не всегда оказывает положительное влияние на организм, он может быть причиной или условием развития патологических процессов и болезней [8]. Г. Селье ввёл понятие «болезни адаптации» или «стресс-болезни».

При действии на организм чрезмерных по продолжительности, силе или сложности раздражителей стресс-реакция становится чрезмерно длительной и интенсивной и из звена адаптации к различным факторам среды превращается в звено патогенеза различных неинфекционных заболеваний. Стресс может являться важным звеном патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, иммунодефицитов, онкозаболеваний, ожирения, сахарного диабета и др.

Основные патогенетические механизмы формирования болезней адаптации. Универсальным механизмом повреждения органов и тканей являются изменения метаболизма клеток, наблюдаемые при интенсивном стрессе. Под влиянием большого количества катехоламинов активируется свободнорадикальное и перекисное окисление липидов и белков и формируется так называемый оксидативный стресс. В результате повреждаются клеточные мембраны и другие структуры клеток. Повреждение клеточной мембраны приводит к поступлению воды в клетку и её набуханию. Дестабилизация лизосомальных мембран приводит к высвобождению протеолитических ферментов в цитоплазму и аутопротеолизу клетки. Такие изменения, выраженные

в большей или меньшей степени, могут развиваться в различных органах. Формирование болезней адаптации также основано и на следующих механизмах.

Артериальная гипертензия. Избыток катехоламинов усиливает силу и частоту сердечных сокращений, увеличивая минутный объём сердца. Также они вызывают спазм сосудов и повышают периферическое сопротивление.

Ишемическая болезнь сердца. Длительный избыток гормонов стресса повышает содержание атерогенных липопротеидов в крови и провоцирует развитие атеросклероза. Кроме того, катехоламины могут напрямую повреждать кардиомиоциты вследствие усиления перекисного окисления липидов, они усиливают вход кальция в клетки миокарда. Кальций в свою очередь нарушает расслабление миофибрилл и активирует различные ферменты, в т. ч. разрушающие дезоксирибонуклеиновую кислоту.

Сахарный диабет. Гормоны стресса — антагонисты инсулина. Катехоламины вызывают распад гликогена, ГК усиливают глюконеогенез. И то, и другое способствует гипергликемии. Помимо этого, ГК участвуют в развитии инсулинорезистентности, они снижают ответ бета-клеток поджелудочной железы на повышение уровня глюкозы в крови и блокируют экзоцитоз инсулина. В экспериментах *in vivo* описан апоптоз бета-клеток под действием этих гормонов [9, 10].

Иммунодефициты. ГК вызывают катаболизм белков в лимфоидной ткани и ускоряют апоптоз клеток иммунной системы. С развитием иммунодефицитов повышается риск инфекций и опухолей.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Катехоламины вызывают ишемию слизистых оболочек. ГК снижают синтез защитной слизи и бикарбоната (вследствие угнетения синтеза простагландинов), таким образом усиливается повреждение слизистых оболочек и снижаются их регенераторные возможности.

Также результатом стресса могут быть неврозы, депрессии и другие психические расстройства.

Таким образом, большинство заболеваний поражают органы и системы, которые во время стресса оказываются в «метаболическом проигрыше». Высока патогенность хронического стресса для лиц с недостаточностью стресслимитирующих систем, гипокортицизмом, синдромом хронической усталости, гипопитарной недостаточностью.

Для ограничения повреждающего действия стресса можно воздействовать на различные звенья патогенеза стресс-реакции:

1. Для ограничения возбуждения нейронов головного мозга возможно применение седативных препаратов.
2. Для снижения эффектов катехоламинов используются адреноблокаторы.
3. Для уменьшения интенсивности оксидативного стресса и клеточного повреждения применяют ингибиторы ферментов и антиоксиданты.

4. Формирование положительных эмоций используется для активации центра удовольствия и собственных стресс-лимитирующих систем.

Например, опасность длительного отрицательного эмоционального состояния заключается в том, что сформировавшийся в ЦНС генератор патологически усиленного возбуждения нейрогуморальным путём начинает оказывать непрерывные нисходящие влияния на соматовисцеральные функции. Если при кратковременных стресс-реакциях изменённые функции быстро возвращаются к исходному уровню, то в условиях хронического стресса длительные перегрузки приводят к необратимым изменениям в отдельных звеньях саморегуляции какой-либо функции. Выход из строя того или иного органа и развитие соответствующего заболевания обусловлены генетической предрасположенностью и избирательным вовлечением их в патологический процесс.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Развитие стресса под влиянием психоэмоциональных раздражителей имеет свои особенности, поскольку они непосредственно не приводят к нарушениям гомеостаза. Психоэмоциональный стресс возникает вследствие воздействия достаточно сильных факторов, оказывающих влияние на организм человека через изменения активности высшей нервной деятельности.

Российскими и белорусскими медиками описана роль эмоционального стресса в развитии соматических и психических заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС; особенно эти нарушения были выражены при длительном, интенсивном стрессе [10]. Стрессу, а точнее его негативным последствиям, особенно подвержены одинокие люди.

Набор психических стрессоров и характер реакций на них обусловлены особенностями индивидуального опыта и поэтому чрезвычайно разнообразны. Одно и то же воздействие может оказаться стрессогенным, непереносимым для одного и быть безразличным или даже желаемым для другого [12].

Ещё одной особенностью является различие начальных реакций на физические и психоэмоциональные стрессоры. Физические стрессоры, такие как инфекции, лихорадка, тепловое воздействие и интоксикации, как правило, вызывают вазодилатацию и падение артериального давления, а симпатoadреналовая активация является неспецифическим компонентом общего адаптационного синдрома на эти сдвиги гомеостаза. Напротив, психосоциальные стимулы чаще всего ведут к прямой симпатической активации, без опосредования через падение сосудистого тонуса и артериального

давления, так как биологическая функция неспецифической реакции на эти стрессоры заключается, в частности, в приведении организма в состояние, оптимальное для интенсивной деятельности [13]. Эмоциональный стресс так же, как и соматический, представляет собой мобилизацию всех систем организма, которая готовит его к физической деятельности («борьба — бегство»). Надо отметить, что активация стресс-системы под влиянием психосоциальной стимуляции является не совсем адекватной, поскольку возбуждаются защитные механизмы, предполагающие физическую активность, однако она практически отсутствует вследствие её неприемлемости с общественной точки зрения.

В современном социуме психические нагрузки значительно преобладают над физическими. Люди реагируют не только на реальные, текущие ситуации, но и на воображаемые опасности, мучительные эмоционально насыщенные воспоминания, множество негативно окрашенных сообщений, в частности, доставляемых средствами массовой информации. Под влиянием длительных эмоциональных нагрузок развиваются различные психосоматические расстройства, формирование и характер которых зависят от генетической предрасположенности, от приобретённой в онтогенезе недостаточности тех или иных систем организма и особенностей личности.

Представление о тесной взаимосвязи самочувствия человека с его психическим, прежде всего эмоциональным, состоянием является одним из важнейших в современной медицине и медицинской психологии. Изменения в психосоматической регуляции лежат в основе возникновения психосоматических расстройств и болезней.

Психосоматические расстройства (от греч. *psyche* — душа и *soma* — тело) — нарушения функций внутренних органов и систем, возникновение и развитие которых в наибольшей степени связаны с нервно-психическими факторами, переживанием острой или хронической психологической травмы, специфическими особенностями эмоционального реагирования личности.

В общем виде механизм возникновения психосоматозов может быть представлен следующим образом: психический стрессовый фактор вызывает аффективное напряжение, активизирующее нейроэндокринную и вегетативную нервную систему с последующими изменениями в сосудистой системе и во внутренних органах. Первоначально эти изменения носят функциональный характер, однако при продолжительном и частом повторении они могут стать органическими, необратимыми.

Выраженные психосоматические расстройства разнообразны, они могут поражать практически любые органы и системы. Выделяют [14]:

- Психосоматические реакции (головные боли, расстройства сна, энурез, рвота и т. д.). Такие ре-

акции обычно кратковременны. Они обычно возникают непосредственно вслед за переживанием неприятных или опасных обстоятельств.

- Функциональные психосоматические нарушения, которые связаны с более значительными однократными неблагоприятными обстоятельствами или с повторяющимися жизненными трудностями. Они продолжительны, но не сопровождаются повреждениями структур органов и систем. Их проявления могут быть разнообразны. Это могут быть расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта (анорексия, желудочные спазмы, поносы, запоры), сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, сердечная дизритмия, артериальная гипер- или гипотония), органов дыхания (диспноэ, апноэ, «невротический» кашель) и т. д.

- Психосоматические заболевания с органической манифестацией, которые проявляются, например, в форме эндокринных заболеваний психогенного происхождения.

Таким образом, избыток негативных эмоций, переживание неопределённости, излишнее психоэмоциональное напряжение являются патогенными факторами и сопутствуют возникновению и развитию психосоматической патологии. Дополнительными к вышеприведённым методам коррекции и профилактики стрессовых расстройств являются методы психической саморегуляции.

Несмотря на то, что стресс лежит в основе множества заболеваний, по мнению Г. Селье, нет смысла его избегать, так как «стресс — это аромат и вкус жизни, и избежать его может лишь тот, кто ничего не делает... Мы не должны, да и не в состоянии избегать стресса. Полная свобода от стресса означала бы смерть». Без некоторого уровня стресса никакая активная деятельность невозможна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950; 1(4667): 1383-1392. doi: 10.1136/bmj.1.4667.1383
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): учебник для студентов мед-ВУЗов*. СПб.: ЭЛБИ; 2005 [Zaichik AS, Churilov LP. *General pathophysiology (with principles of immunopathology): Textbook for medical students*. Saint Petersburg: ELBI; 2005. (In Russ.)].
3. Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Гневывшев Е.Н. *Психология стресса: учебное пособие*. СПб.: Изд-во Университета при МПА ЕвразЭС; 2020. [Yakovlev EV, Leontiev OV, Gnevyshev EN. *Psychology of stress: tutorial*. Saint Petersburg; 2020. (In Russ.)]. URL: <https://www.miep.edu.ru/upload/science/izdaniya-universiteta-pri-mpa-evrazes/Yakovlev-Psychology-of-stress-2020.pdf>
4. Кутбидинова Р.А. *Психология стресса (виды стрессовых состояний, диагностика, методы саморегуляции)*. Южно-Сахалинск: СахГУ; 2019. [Kutbiddinova RA. *Psychology of stress (types of stresses, diagnostics, methods of autoregulation)*.

Yuzhno-Sahalinsk: SahGU; 2019. (In Russ.)). URL: http://sakhgu.ru/wp-content/uploads/page/record_85102/2020_04

5. Selye HA. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936; 138: 32. doi: 10.1038/138032a0

6. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. (ред.). *Патофизиология. Том 1*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Novitsky VV, Goldberg ED, Urazova OI (eds). *Pathophysiology. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]. URL: <http://client.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435199.html>

7. Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. New York: Appleton; 1929. DOI: 10.1080/08856559.1930.10532290

8. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. [Selye H. *The story of the adaptation syndrome*. Moscow: Medgiz; 1960. (In Russ.)].

9. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012; 122(11): 3854-3857. doi: 10.1172/JCI66180

10. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicenati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: From physiology to pathology. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 525093. doi: 10.1155/2012/525093

11. Игумнов С.А., Лапанов П.С. Ранние и отдаленные психические расстройства у ликвидаторов аварии

на ЧАЭС. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2016; 7(2): 244-257. [Igumnov SA, Lapanov PS. Early and long-term mental disorders in liquidators of the Chernobyl accident. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2016; 7(2): 244-257. (In Russ.)]

12. Юнусова С.Г., Розенталь А.Н., Балтина Т.В. Стресс. Биологический и психологический аспекты. *Ученые записки Казанского университета. Серия Гуманитарные науки*. 2008; 150(3): 139-150. [Yunusova SG, Rosenthal AN, Baltina TV. Stress. Biological and psychological aspects. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Gumanitarnye nauki*. 2008; 150(3): 139-150. (In Russ.)]. DOI: 10.26907/2542-064X

13. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии. [Berezin FB, Miroshnikov MP. *Emotional stress and psychosomatic disorders. Approaches to therapy*. (In Russ.)]. URL: http://berezin-fb.su/wordpress/psychology_and_psychosomatic/jemocionalnyj-stress-i-psihosomaticheskie-rastrojstva-podhody-k-terapii

14. Великанова Л.П., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства: современное состояние проблемы (часть 1). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2005; (4): 79-91. [Velikanova LP, Shevchenko YuS. Psychosomatic disorders: the current state of the problem (part 1). *Social and clinical psychiatry*. 2005; (4): 79-91. (In Russ.)].

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5982-3875

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Liudmila O. Gutzol – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Evgenia V. Guzovskaya – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5982-3875

Corresponding author

Liudmila O. Gutzol, gutzol@list.ru

Получена 04.10.2022

Принята 05.12.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 04.10.2022

Accepted 05.12.2022

Published 12.12.2022

РОЛЬ ГЕНЕТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Ткачук Е.А.^{1,2}, Семинский И.Ж.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

В лекции рассматривается роль современной генетики и её значение для медицины. Определены цели генетики, её структура. Показано, что современная медицинская генетика подразделяется на общую, клиническую и лабораторную генетику. Также выделены такие направления генетики, как геномика, молекулярная и биохимическая генетика, цитогенетика, генетика развития, онкогенетика и иммуногенетика, фармакогенетика, популяционная генетика, экологическая генетика, нутригенетика, токсикогенетика. Отмечено, что около 20–40 % пациентов клиник составляют пациенты с наследственной патологией. Раскрыты основные возможности современной генетики, такие как секвенирование генома человека, молекулярно-генетическая диагностика наследственной патологии, персонифицированная медицина, генетическая паспортизация, выявление генетических маркеров онкологических заболеваний, определение индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам методами фармакогенетики, генотерапия ранее неизлечимых заболеваний, биоинженерия в сфере медицины и редактирование генома. Затронуты вопросы биологического старения организма и возможности продления активного долголетия методами современной генетики. Сделаны выводы о необходимости внедрения в систему высшего медицинского образования знаний, умений и навыков в области пропедевтики клинической генетики, генетического тестирования, интерпретирования его результатов, лечения и профилактики с использованием методов современной генетики.

Ключевые слова: генетика, генотерапия, персонифицированная медицина, молекулярно-генетическая диагностика, редактирование генома

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Роль генетики в современной медицине. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 81-88. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-81-88

THE ROLE OF GENETICS IN MODERN MEDICINE

Tkachuk E.A. ^{1,2}, Seminsky I.Zh. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The lecture discusses the role of modern genetics and its significance for medicine, determines the goals of genetics and its structure. It is shown that modern medical genetics is divided into general, clinical and laboratory genetics. Other fields of genetics are genomics, molecular and biochemical genetics, cytogenetics, developmental genetics, oncogenetics and immunogenetics, pharmacogenetics, population genetics, ecological genetics, nutrigenetics, toxicogenetics. It is noted that about 20–40 % of clinic patients have hereditary pathology. The main possibilities of modern genetics, such as human genome sequencing, molecular genetic diagnosis of hereditary pathology, personalized medicine, genetic certification, identification of genetic markers for oncological diseases, determination of individual drug sensitivity using pharmacogenetics methods, gene therapy of previously incurable diseases, medical bioengineering and genome editing. The issues of biological aging of the body and the possibility of prolonging active longevity by the methods of modern genetics are discussed. Conclusions are drawn about the need to introduce knowledge, skills and abilities in the field of clinical genetics propaedeutics, genetic testing and interpretation of its results, treatment and prevention using modern genetics methods into the system of higher medical education.

Key words: *genetics, gene therapy, personalized medicine, molecular genetic diagnostics, genome editing*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. The role of genetics in modern medicine. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 81-88. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-81-88

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2020 г. генетике как науке исполнилось 120 лет. Это событие ознаменовалось получением новых знаний и открытием прорывных технологий в области естественных и гуманитарных наук. Многие проблемы здоровья населения, в том числе связанные с наследственными заболеваниями (многогенные, хромосомные, мультифакториальные, эпигенетические и экспансии tandemных повторов), а также врождённые пороки развития, экологические и социальные болезни обязаны своему более полному научному пониманию именно генетике. Это позволяет разрабатывать новые диагностические, лечебные и профилактические технологии и подходы в современной медицинской науке и практике.

СТРУКТУРА ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНЕ

Генетика человека изучает явления наследственности и изменчивости человека на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном и др. [1].

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью [1, 2].

Медицинская генетика включает *общую* (изучает универсальные проявления наследственности и изменчивости у всех живых организмов, в том числе у человека), *клиническую* (изучает этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение и профилактику наследственных болезней человека) и *лабораторную* (изучает лабораторные методы диагностики наследственных заболеваний человека) генетику [1, 2].

В рамках медицинской генетики развиваются: *геномика* (изучает геном как совокупность генов организма), *цитогенетика* (изучает закономерности наследственности во взаимосвязи со строением и функциями органоидов, в особенности хромосом), *молекулярная и биохимическая генетика* (изучают изменения ДНК и РНК на молекулярном уровне), *иммуногенетика* (изучает наследственные факторы иммунитета), *генетика развития* (изучает процесс реализации генетической информации в ходе индивидуального развития организмов), *популяционная генетика* (изучает распределение частот аллелей и их изменение под влиянием движущих сил эволюции: мутагенеза, естественного отбора, дрейфа генов и потока генов), *фармакогенетика* (изучает наследственные основы вариабельности эффектов лекарственных средств и позволяет предсказывать эффективность и безопас-

ность при применении лекарственных средств у пациентов), *экологическая генетика* (изучает генетические аспекты взаимодействия организма под влиянием среды обитания), *нутригенетика* (изучает генетические предрасположенности к заболеваниям с учётом генетических вариаций и потреблением питательных веществ), *токсикогенетика* (изучает процессы всасывания, распределения и элиминации токсинов) и др. [1–3].

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНЕ

Генетика — наука об основах жизни, закономерностях её развития, наследственности и изменчивости, информационных кодах, составляющих основу всего живого [2]. Несмотря на активное развитие генетики, на сегодняшний момент это молодая наука — ей всего 120 лет. Официально рождением современной генетики считается 1900 г. — год переоткрытия законов Менделя [1]. Хотя основы генетики были заложены задолго до этого, официальный статус генетика получила только после независимых публикаций Г. де Фриза, К. Корренса и Э. Чермака с изложением основных законов наследования. На заре своего рождения генетика рассматривалась как наука о наследственности и изменчивости, и только после открытия фундаментальных законов молекулярной биологии стали понятны сущность и место генетики в развитии биологических и медицинских наук [4, 5]. Развитие информационных технологий, оперирующих цифровыми кодами, позволяющими описать и запрограммировать любые процессы с помощью математических символов, позволили сопоставить генетику и информатику и осознать все безграничные возможности генетики [6].

Медицина всегда искала объяснение патофизиологическим процессам в организме, и только благодаря генетике появилась возможность более детально объяснить процессы роста, развития, функционирования, нарушения здоровья, старения и смерти организма [1, 2]. Сегодня известно уже около 5000 хорошо описанных наследственных болезней. Генетические базы данных, такие как OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [2], содержат описание более чем 37 тысяч различных наследственных аномалий [1–3], и эти клинические описания пополняются каждый день.

Сегодня уже известно, что среди всех причин госпитализации пациентов 20–40 % составляют наследственные заболевания [7]. В странах с развитой системой здравоохранения генетические нарушения определяют: 80 % умственной отсталости [2], 70 % врождённой слепоты [2], 50 % врождённой глухоты [2], 40–50 % самопроизвольных аборт [2] и выкидышей и 20–30 % младенческой смертности [2]. Около 30 % перинатальной и не-

онатальной смертности приходится на врождённые пороки развития и наследственные болезни с другими проявлениями [1]. Ежегодно рождаются 5–5,5 % детей с наследственными болезнями или врождёнными пороками развития [3]; часть наследственной патологии манифестирует или диагностируется позже (вплоть до преклонного возраста) либо при её наличии не диагностируется вовсе [3]. Практически все тяжёлые клинические случаи, необъяснимые патофизиологические реакции, заболевания с прогрессирующим течением и неэффективной классической терапией смело можно назвать синдромами наследственных заболеваний либо патологией с наследственной отягощённостью [1]. И всё это многообразие патологии можно объяснить с точки зрения генетики. В связи с этим генетику можно назвать фундаментальной клинической дисциплиной с колоссальными возможностями и перспективами терапии.

Некоторые авторы [1–3] выделяют основные черты современной генетики, такие как точность обобщений и их фундаментальность, объективизация понимания патофизиологических процессов и современных методов исследования как на организменном, так и на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, популяционно-видовом и биосферном уровнях [2].

С началом международного проекта HGP (The Human Genome Project, проект «Человеческий геном») положено начало развитию фундаментальных основ персонифицированной медицины, разработке новых медикаментов и методов лечения [2, 8]. Проект остаётся крупнейшим международным проектом, когда-либо проводившимся в биологии и медицине [3, 8]. Он начался в 1990 г. под руководством Джеймса Уотсона. В 2000 г. был сформирован рабочий черновик структуры генома, к 2003 г. было секвенировано 85 % генома человека. Проект был завершён в 2022 г., когда было достигнуто полное секвенирование генома человека [2]. Основной объём секвенирования был выполнен в двадцати университетах и исследовательских центрах США, Великобритании, Японии, Франция, Германии и Китая [1, 8].

Секвенирование генома позволило выйти на качественно новый уровень развития медицины, а именно к персонифицированной медицине.

Персонализированная медицина — новая организационная модель построения медицинской помощи пациентам, которая основывается на подборе индивидуальных лечебных, диагностических и превентивных средств, оптимально подходящих по биохимическим, физиологическим и генетическим особенностям организма [9]. Основная её цель — это персонализация и оптимизация лечения и профилактики для исключения негативных последствий и осложнений, проявляющихся из-за индивидуальных генетических особенностей. Персонифицированная медицина использует ин-

новационные диагностические методики и таргетные препараты (препараты, прицельно воздействующие на патологический очаг без вреда для здоровых клеток организма) [9].

Впервые термин «персонализированная медицина» был использован в качестве названия монографии Кевала Джейна в 1998 г. и начал упоминаться в MEDLINE в 1999 г., однако большая часть авторов связывают персонифицированную медицину с фармакогеномикой и фармакогенетикой [10]. Персонифицированная медицина, основанная на генетических особенностях организма, имеет синонимы: ориентированная, подобранная, основанная на генотипе, индивидуализированная или основанная на индивидуальном подходе терапия; информационно обоснованная, системная, геномная (genomic medicine), предсказательная (predictive medicine) или медицина под заказчика (tailored medicine); препараты генетического действия (фармакогеномика, фармакогенетика, фармакопротеомика); комплексное здравоохранение (объединение диагностики, скрининга, профилактики, лечения и мониторинга) [9, 10].

Весомым вкладом в развитие персонифицированной медицины является создание генетического паспорта. Методика позволяет определить не только наследственные болезни, но и предрасположенность к развитию некоторых многофакторных и онкологических заболеваний [8, 10]. При создании генетического паспорта возможно предсказание возраста развития заболеваний и планирование профилактических мероприятий. Генетический паспорт позволяет определить национальное происхождение и этнический состав генов (дрейф генов), предрасположенность к определённым видам спорта, способности к науке и искусству, личные качества, особенности реакции на лекарственные средства, привычки, усвоение витаминов и микроэлементов, а также пищевые пристрастия и особенности метаболизма [11]. Вся эта информация позволяет сделать жизнь индивидуума более качественной и осознанной.

Развитие генетики позволило вывести на новый уровень помощь онкологическим больным. Онкогенетика развивается в нескольких направлениях: донозологическая и ранняя диагностика, фармакогенетика в онкологии и прогнозирование исходов [12]. С помощью выявления онкогенов можно как разрабатывать профилактические мероприятия, так и на ранних стадиях развития опухолей проводить их диагностику, не теряя времени на анализ развития клинических проявлений заболевания, назначать таргетное лечение [12]. В настоящее время трудно переоценить роль генетики в понимании механизмов возникновения опухолей, диагностики и лечении онкологических заболеваний. Профиль молекулярно-генетических изменений лежит в основе обновлённой классификации новообразований человека, идентифика-

ция их герминальной мутации является основным этапом лабораторной диагностики наследственных онкологических синдромов, с каждым годом расширяются номенклатура и области применения тестов по выявлению соматических мутаций для выбора персонализированной таргетной терапии в онкологии, всё большее значение приобретает участие генетики в консультировании пациентов [12]. Всегда нужно помнить, что любое злокачественное новообразование является генетическим заболеванием.

Индивидуальная непереносимость лекарственных препаратов известна давно, но с появлением генетики это явление стало возможно объяснить. Фармакогенетика объединила генетику и фармакологию [13]. Впервые связь между индивидуальной реакцией человека на лекарственное средство и генетическим дефектом фермента была установлена для миорелаксанта сукцинилхолина. Позднее аналогичные исследования были проведены для препаратов примидин и изониазид. Особенно бурное развитие фармакогенетика получила после внедрения на рынок препарата Warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation), который показал высокую эффективность по предотвращению тромбозомболических осложнений у больных, перенёвших инфаркт миокарда. При этом частота геморрагических осложнений на фоне приёма препарата достигала 10–16 %, но попытка убрать его из клинической практики привела к существенному росту постинфарктных осложнений [13].

Сегодня установлена полиморфная природа многих ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, и транспортёров, отвечающих за их проникновение и выведение из клеток. Определение активности фермента с помощью генетического типирования является одним из самых простых и эффективных фармакогенетических подходов для коррекции дозы препарата и оптимизации фармакотерапии [14]. Активность ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, часто варьирует в значительных пределах у здоровых людей. В результате этого скорость элиминации лекарства может отличаться в 40 раз [13, 14].

Выявление индивидуальных особенностей метаболизма играет важную роль при непереносимости определённых пищевых продуктов (например, молока) и при назначении некоторых лекарственных препаратов (оральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия) [15]. Определение генетической причины индивидуальной чувствительности к препарату позволяет скорректировать дозу, повысить эффективность терапии и избежать осложнений.

Генотерапия — это метод лечения наследственной патологии, основанный на введении здоровых генов в организм пациента [16]. Генотерапия тесно связана с редактированием генома. В свою очередь, редактирование генома — новый генно-

инженерный метод, применяемый в генной терапии и в исследованиях по функциональной геномике. В основе метода лежит использование специфических нуклеаз, способных вызывать сайт-специфические изменения генома. Включение, удаление или перемещение фрагментов ДНК в геноме организма можно проводить с помощью специфически спроектированных «молекулярных ножниц», которые по сути являются эндонуклеазами. Всего таких нуклеаз 4 типа: мегануклеазы; нуклеазы с цинковыми пальцами (ZNF, zinc fingers; Kim Y.G. et al., 1996) [2, 17]; нуклеазы TALEN (Transcription Activator-like Effector Nucleases; Sanjana N.E. et al., 2012) [2, 17]; система CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; Cong L. et al., 2013) [2, 17]. Первый метод геномного редактирования появился в 1996 г. и был основан на методе цинковых пальцев. С открытием в 2012–2013 г. метода генетической инженерии CRISPR/Cas появились принципиально новые возможности для манипуляций на уровне генома высших организмов. Метод оказался простым и точным при воздействии на заданные участки ДНК, а значит, мог быть использован практически в любой современной молекулярно-биологической лаборатории [2]. С помощью системы CRISPR/Cas можно осуществлять любые изменения генома: включать точечные мутации и новые гены в определённый участок, удалять крупные участки нуклеотидных последовательностей, исправлять или заменять отдельные участки генов [18, 19].

Применение метода CRISPR/Cas в комбинации с клеточными технологиями открывает принципиально новые возможности патогенетического лечения любых болезней человека [20]. Редактирование генома может быть осуществлено на уровне эмбриона, которое позволит избавить его от наследственных болезней. Однако редактирование генома человека является этической проблемой, и это в значительной степени тормозит развитие этого метода [21].

Другое перспективнейшее направление генетики в содружестве с клеточными технологиями — это возможность выращивания органов для трансплантации [22]. Во всём мире ведётся работа в этом направлении, и уже есть первые успехи.

Так, в Техасском университете вырастили лёгкие человека. Команда учёных из Медицинского центра Колумбийского университета (Columbia University Medical Center, New York) впервые в мире получила функциональное лёгкое с перфузируемой и здоровой сосудистой системой у грызунов *ex vivo* [22]. Биоинженеры из университета Мичигана вырастили кусок сердечной ткани мыши. Израильская биотехнологическая компания Vivos BioGroup, используя трёхмерную модель кости, вырастила кости грызунов [22]. Учёные из Детского медицинского клинического центра в Цинцинна-

ти (Огайо) вырастили трёхмерные структуры человеческого желудка при помощи эмбриональных стволовых клеток [22]. Японские учёные вырастили глаз в чашке Петри, который содержит все основные слои сетчатки [22]. Корпорация Genentech вырастила простату [22]. Швейцарские учёные из Цюрихского университета (University of Zurich) вырастили человеческие сердечные клапаны из стволовых клеток, найденных в околоплодной жидкости [23]. Учёные из Цюрихского университета и Университетской детской больницы вырастили человеческую кожу с кровеносными и лимфатическими сосудами [23]. Учёные из австралийского Университета Квинсленда вырастили почки из стволовых клеток кожи [23]. Биологи сразу нескольких стран (Японии, Америки и России) заявили о том, что смогли вырастить полноценный аналог печени, способный очищать кровь от токсинов и выполнять другие функции этого органа [23]. Группа американских учёных вырастила человеческие мочевые пузыри, полностью готовые к пересадке, из образцов собственных тканей пациентов [23]. В настоящее время технология выращивания и трансплантации органов крайне ограниченно применяется на людях, однако успехи в этой области чрезвычайно обнадеживающие.

И, наконец, генетика позволяет изучать программы развития живого организма, включая старение и смерть, что даёт возможность разработать технологии продления активного долголетия. Согласно современным генетическим теориям, старение является результатом накопления критического уровня мутаций в соматических клетках (теория мутаций) или связано либо с потерей большей части генетического материала из-за снижения активности теломеразы (теория теломеров), либо с работой определённых генов, программирующих апоптоз (теория запрограммированной смерти). Всего теорий старения насчитывается около 100, и большая часть из них объясняется генетическими механизмами [24].

Весьма популярными теориями являются теории, основанные на лимите Хейфлика. К группе этих теорий относится теломерная теория, выдвинутая А.М. Оловниковым. Он предположил, что старение клетки связано с укорочением при каждом делении теломер хромосом соматических клеток, ввиду отсутствия в них фермента тандем-ДНК-полимеразы (теломеразы). Когда теломеры станут достаточно коротки, ДНК-полимераза потеряет способность реплицировать концы молекулы ДНК. Включается процесс апоптоза — запрограммированного саморазрушения клетки, — что объясняет существование предельного числа делений для клеток человеческого организма — 52 деления (число Хейфлика) [24]. Однако А.М. Оловников остановился только на теоретических предположениях и, более того, чуть позже отказался от своих взглядов. Тем не ме-

нее, вдохновившись теорией А.М. Оловникова, Элизабет Блекберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак открыли механизм ограничения репликации ДНК укорочением теломер и фермент теломеразу, за что в 2009 г. им была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине [24]. Теоретические предположения генетики уже сейчас позволяют разрабатывать новые методики лечения и профилактики инволюционных заболеваний человека, продляя активное долголетие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и внедрение генетических методов в научную и практическую медицину существенно расширяет возможности учёных и врачей. Современное высшее медицинское образование конкурентоспособного специалиста невозможно без получения генетических знаний. Подготовка врача любой специальности требует не только знаний, умений и навыков в области пропедевтики клинической генетики, но и формирования навыков генетического тестирования, в том числе молекулярно-генетического исследования пациента, умений интерпретировать его результаты, проводить диагностику, назначать лечение и контролировать его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Куцев С.И. (ред.). *Медицинская генетика: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Ginter EK, Puzyrev VP, Kutsev SI (eds). *Medical genetics: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)]. doi: 10/33029/9704-6307-9-GEN-2022-1-896
2. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. (ред.). *Клиническая генетика: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnikhina SA (eds). *Clinical genetics: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].
3. Мутовин Г.Р. *Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Mutovin GR. *Clinical genetics. Genomics and proteomics of hereditary pathology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
4. Гордиенко Е.Н., Пахомов Н.Н. Миссия биологии в контексте глобальных проблем. *Высшее образование сегодня*. 2020; (9): 7-14. [Gordienko EN, Pakhomov NN. The mission of biology in the context of global problems. *Higher Education Today*. 2020; (9): 7-14. (In Russ.)]. doi: 10.25586/RNU.HET.20.09.P.07
5. Гайсинович А.Е. *Зарождение и развитие генетики*. М.: Наука; 1988. [Gaisinovich AE. *The origin and development of genetics*. Moscow: Nauka; 1988. (In Russ.)].
6. Балашенко Н.А. Информационные технологии в генетике. *Информатизация образования*. 2016; (1): 84-

94. [Balashenko NA. Information technologies in genetics. *Informalization of Education*. 2016; (1): 84-94. (In Russ.)].

7. Бессонова Л.А., Зинченко Р.А. Структура и распространенность наследственной патологии среди детского населения Республики Башкортостан. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010; 89(6): 38-45. [Bessonova LA, Zinchenko RA. Structure and prevalence of hereditary pathology among the child population of the Republic of Bashkortostan. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2010; 89(6): 38-45. (In Russ.)].

8. Балановский О.П., Запороженко В.В. Хромосома-летописец: датировки генетики, события истории, соблазн ДНК-генеалогии. *Генетика*. 2016; 52(7): 810-830. [Balanovsky OP, Zaporozhchenko VV. Chromosome as a chronicler: Genetic dating, historical events, and DNA-genealogic temptation. *Russian Journal of Genetics*. 2016; 52(7): 810-830. (In Russ.)].

9. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине. *Педиатр*. 2013; 4(1): 115-121. [Gorbunova VN. Molecular genetics — a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013; 4(1): 115-121. (In Russ.)].

10. Дедов И.И. Персонализированная медицина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019; 74(1): 61-70. [Dedov II. Personalized medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74(1): 61-70. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1108

11. Серебрякова А.А., Холопова Е.Н. Генетическая паспортизация населения и возможности ее осуществления. *Право и государство: теория и практика*. 2020; 3(183): 51-54. [Serebryakova AA, Kholopova EN. Genetic passporting of the population and the possibility of its implementation. *Law and State: The Theory and Practice*. 2020; 3(183): 51-54. (In Russ.)].

12. Харченко В.П., Кешелава В.В., Шайхаев Г.О., Ходорович О.С. Онкогенетика и рак молочной железы. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2006; (2): 172-175. [Kharchenko VP, Keshelava VV, Shaikhaev GO, Khodorovich OS. Oncogenetics and breast cancer. *RUDN Journal of Medicine*. 2006; (2): 172-175. (In Russ.)].

13. Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М., Максимов М.Л. Генетически обусловленное повышение чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021; (2): 23-24. [Georgieva KS, Pavlova SI, Bogdanova SM, Maksimov ML. Genetically determined increase in sensitivity to warfarin in a patient of the Chuvash population. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2021; (2): 23-24. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2021-2-23-24

14. Кирсанова Н.А., Юнаш В.Д. Возможности и перспективы фармакогенетического исследования в городе Петрозаводск. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021; (2): 10-11. [Kirsanova NA, Yunash VD. Possibilities and prospects of pharmacogenetic research in the city of Petrozavodsk. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2021; (2): 10-11. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2021-2-10-11

15. Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Рябинина А.В. Оценка влияния полимор-

физма гена рецептора витамина D A283G на тяжесть менопаузальных расстройств и качество жизни постменопаузальных женщин города Екатеринбурга. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021; (2): 4-5. [Vikhareva AA, Safyanik EA, Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV. Evaluation of the effect of A283G vitamin D receptor gene polymorphism on the severity of menopausal disorders and the quality of life of postmenopausal women in Yekaterinburg. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2021; (2): 4-5. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2021-2-4-5

16. Смирнихина С.А., Лавров А.В. Генная терапия наследственных заболеваний с использованием технологии CRISPR/Cas9 *in vivo*. *Медицинская генетика*. 2016; 15(9): 3-11. [Smirnikhina SA, Lavrov AV. Gene therapy of hereditary diseases using CRISPR/Cas9 technology *in vivo*. *Medical Genetics*. 2016; 15(9): 3-11. (In Russ.)]. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-9-3-11

17. Самильчук Е.И. Генная терапия наследственных заболеваний — реальность и перспективы. *Пульмонология*. 1993; (1): 6-9. [Samilchuk EI. Gene therapy of hereditary diseases — reality and prospects. *Pulmonology*. 1993; (1): 6-9. (In Russ.)].

18. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(4): 6-14. [Nikolaeva EA, Semyachkina AN. Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(4): 6-14. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14

19. Вологовский И., Полешко А. CRISPR/Cas9 — система редактирования геномов. Прорыв в медицинской биологии и генной терапии? *Наука и инновации*. 2017; 12(178): 59-64. [Volotovskiy I, Poleshko A. CRISPR/Cas9 — genome editing system. Breakthrough in medical biology and gene therapy? *Science and Innovation*. 2017; 12(178): 59-64. (In Russ.)].

20. Немудрый А.А., Валетдинова К.Р., Медведев С.П., Закиян С.М. Системы редактирования геномов TALEN и CRISPR/Cas инструменты открытий. *Acta Naturae*. 2014; 6(3): 19-40. [Nemudryi AA, Valetdinova KR, Medvedev SP, Zakian SM. TALEN and CRISPR/Cas genome editing systems — tools of discovery. *Acta Naturae*. 2014; 6(3): 19-40. (In Russ.)].

21. Юдин Б.Г. Редактирование генома: социально-этические проблемы (сводный реферат). *Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Сер. 8. Науковедение*. 2016; 8(2): 21-33. [Yudin BG. Genome editing: Social and ethical problems (summary abstract). *Social Sciences and Humanities. Domestic and Foreign Literature. Series 8: Studies of Science*. 2016; 8(2): 21-33. (In Russ.)].

22. Беликова К.М. Биопринтинг и выращивание натуральных тканей и органов в странах БРИКС (на примере Бразилии, Индии, Китая и ЮАР): подходы законодательства об интеллектуальной собственности. *Право и политика*. 2020; (5): 35-57. [Belikova KM. Bioprinting and culture of tissues and organs in the BRICS countries (on the example of Brazil, India, China, and South Africa): Approaches of legislation on intellectual property. *Law*

and Politics. 2020; (5): 35-57. (In Russ.)). doi: 10.7256/2454-0706.2020.5.32826

23. Целуйко С.С., Кушнарев В.А. 3D биопечать на службе дыхательной системы (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; (61): 128-134. [Tseluiko SS, Kushnarev VA. 3D bioprinting in the service of the respiratory system (literature review).

Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2016; (61): 128-134. (In Russ.)). doi: 10.12737/21464

24. Сергиев П.В., Донцова О.А., Березкин Г.В. Теории старения. Неустаревающая тема. *Acta Naturae*. 2015; 7(1): 9-20. [Sergiev PV, Dontsova OA, Berezkin GV. Theories of aging. Timeless theme. *Acta Naturae*. 2015; 7(1): 9-20. (In Russ.)).

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5982-3875

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5982-3875

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 04.11.2022

Принята 14.11.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 04.11.2022

Accepted 14.11.2022

Published 12.12.2022

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ ANNIVERSARIES

**БАЛАБИНА НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

**NATALIA MIKHAYLOVNA BALABINA
(TO THE 70TH ANNIVERSARY)**



Наталья Михайловна Балабина, доктор медицинских наук, родилась 22 декабря 1952 г. в городе Иркутске. Желание стать врачом сформировалось в 10-м классе, и в 1969 году она поступила в Иркутский государственный медицинский институт.

Те, кто знает Наталью Михайловну со студенческой скамьи, помнят её как скромную, целеустремлённую студентку, ставящую перед собой высокие цели. Задатки лидера, организатора, учёного прослеживались уже в студенчестве. В 1975 г. она окончила лечебно-профилактический факультет. После окончания интернатуры по специальности «Терапия», с 1975 по 1988 г. она работала врачом в Иркутской областной орден «Знак почёта» клинической больнице. Кроме работы в стационаре, осуществляла консультативные выезды в районы области. Незаурядные способности, пытливый ум, стремление к глубокому проникновению в сущность болезни, умение систематизировать, обобщать факты и наблюдения послужили базой для проявившегося интереса к научной работе, которой она стала заниматься, работая практическим врачом гематологического отделения. Под руководством академика АМН СССР Константина Рафаиловича Седова Н.М. Балабина в 1987 г. в гематологическом диссертационном совете Новосибирского медицинского института защитила диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-патогенетическая характеристика геморрагического васкулита».

С 1988 г. по настоящее время деятельность Н.М. Балабиной связана с Иркутским государственным медицинским университетом. С 1988 г. она работала ассистентом, с 1993 г. — заведующей кафедрой поликлинической терапии, а с 2005 г. занимает должность заведующей кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики. В 1992 г. Наталья Михайловна избрана вице-президентом Ассоциации терапевтов Иркутской области. Работала в лицензионной комиссии при администрации Иркутской области. С сентября 1992 г. по февраль 2000 г. она исполняла обязанности главного терапевта Иркутского областного комитета здравоохранения и проводила большую лечебно-диагностическую, профилактическую и организационную работу по оптимизации эффективной терапевтической

помощи населению Иркутской области. Благодаря её деятельности были разработаны первые стандарты качества ведения терапевтических больных для Иркутской области.

В 2005 г. Наталья Михайловна успешно выполнила и защитила диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук на тему «Факторы риска развития и неблагоприятного прогноза железодефицитных состояний среди взрослого городского населения». Результаты научных исследований Н.М. Балабиной отражены более чем в 290 печатных работах, включая монографии.

Наталья Михайловна — участник всероссийских и международных съездов терапевтов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, ревматологов (Санкт-Петербург, Москва, Милан, Харбин, Австрия), является членом проблемной комиссии по специальности «Внутренние болезни». За период работы в должности заведующей кафедрой Натальей Михайловной освоены новые клинические базы. Ей удаётся сочетать научно-педагогическую с большой лечебно-профилактической работой. В базовых поликлиниках г. Иркутска ею внедрены «Астма-школа» и «Школа для больных дефицитом железа». Она приняла активное участие в выполнении Национального проекта «Здоровье». С 2005 г. на кафедре организована последипломная подготовка в ординатуре по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)», в интернатуре и ординатуре — по специальностям «Терапия» и «Врач скорой и неотложной медицинской помощи».

Только за последние 5 лет на базах кафедры прошли обучение 80 ординаторов по специальностям «Терапия», «Общая врачебная практика» и «Врач скорой медицинской помощи». Выпускники ординатуры работают в медицинских организациях не только Иркутска и Иркутской области, но и Москвы, Санкт-Петербурга, Анапы, Кисловодска, Республики Бурятия, Республики Саха (Якутия), Республики Тыва, Германии. Н.М. Балабина, опытный методист, является председателем методического совета лечебного факультета, работает в составе ЦКМС ИГМУ.

За много лет вокруг Н.М. Балабиной сформирован дружный коллектив широко образованных, увлечённых сотрудников, преданных своей профессии, любящих своё дело преподавателей, стремящихся делиться опытом и постоянно осваивать новое.

За свою многолетнюю и многогранную работу Наталья Михайловна награждена именными ценными подарками Губернатора Иркутской области; благодарностями и Грамотой Комитета здравоохранения администрации Иркутской области; Почётной грамотой Ректора ИГМУ (2008); Грамотой Министерства здравоохранения Иркутской области (2009); Почётной грамотой Министерства здравоохранения Республики Бурятия (2014); нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Министерства здравоохранения России (2019); Благодарностью Министерства здравоохранения Республики Тыва.

В свой юбилей Наталья Михайловна полна энергии, постоянно интересуется новым, всегда готова передавать свои знания и опыт обучающимся, врачам, молодым преподавателям.

Коллеги, её друзья и ученики сердечно поздравляют Наталью Михайловну с юбилеем, желают крепкого здоровья, бодрости духа, верности и поддержки коллег, неиссякаемой творческой энергии! Оставайтесь такой же целеустрёмленной, объективной, отзывчивой! Пусть Ваш труд приносит лишь удовлетворение и радость.

*Сотрудники кафедры поликлинической терапии и общей врачебной подготовки,
ассистент Жигалова О.В.,
декан лечебного факультета доцент Дульский В.А.,
редакция «Байкальского медицинского журнала».*

Формат А4 (60х84/8). Сдано в работу 09.12.2022.
Подписано в печать 12.12.2022, дата выхода в свет 12.11.2022.
Печ. л. 11,4. Усл. печ. л. 10,6. Уч. изд. л. 8.8. Зак. 059-22.

Подготовлено в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com