

Байкальский
медицинский
журнал

Baikal
Medical
Journal

Иркутск

2023, Том (Vol.) 2, № 1

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal



2023, Том (Vol.) **2**, № **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

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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. Voyno-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)

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

Калягин Алексей Николаевич

д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и последиplomному 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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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 бионауковых исследований,
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 весеннего выпуска «Байкальского медицинского журнала»
Малов И.В.

Message of the Editor-in-Chief to the readers of the spring issue of the Baikal Medical Journal
Malov I.V.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**ORIGINAL ARTICLES**

- 10 Сосудистый возраст, выявленный с помощью метода объёмной сфигмографии, у пациентов с артериальной гипертензией
Гома Т.В., Болдырева К.С.

Vascular age detected by volumetric sphygmography in patients with arterial hypertension
Goma T.V., Boldyreva K.S.

- 18 Совершенствование методики протезирующей вентропластики передней брюшной стенки
Капралов С.В., Алипов В.В., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Блохин И.С., Расулов И.Ш., Тирбулатов Т.А.

Improving the technique of prosthetic ventroplasty of the anterior abdominal wall
Kapralov S.V., Alipov V.V., Polidanov M.A., Kondrashkin I.E., Blokhin I.S., Rasulov I.Sh., Tirbulatov T.A.

- 25 Особенности эндокринного профиля при гипертрофических и келоидных рубцах кожи
Кобец М.В.

Features of endocrine profile in hypertrophic and keloid scars
Kobets M.V.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**CASE REPORTS**

- 33 Клинический случай центрального pontинного миелолиза на фоне перенесённой новой коронавирусной инфекции
Васильев Ю.Н., Манжеева Т.А., Голинко Е.Е., Быков Ю.Н.

A clinical case of central pontine myelinolysis against the background of a new coronavirus infection
Vasylyev Yu.N., Manzheeva T.A., Golinko E.E., Bykov Yu.N.

- 40 Клинический случай метилмалоновой ацидемии
Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Осипова Е.Г., Михелсоне Ю.В., Дорофеева Т.Ю., Сыркин Н.В., Краснова М.И., Рудакова А.В., Александрова Д.Ю.

Clinical case of methylmalonic acidemia
Tkachuk E.A., Barykova D.M., Livadarova Yu.S., Seminsky I.Zh., Astakhova T.A., Osipova E.G., Mikhelsone Yu.V., Dorofeeva T.Yu., Syrkin N.V., Krasnova M.I., Rudakova A.V., Alexandrova D.Yu.

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

- 50 Современные аспекты небулайзерной терапии
Буйнова С.Н.

Modern aspects of nebulizer therapy
Buynova S.N.

- 60 Методы современной генетики. Лекция
Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.

Methods of modern genetics. Lecture
Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh.

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ

ANNIVERSARIES

72

Филиппов Евгений Семёнович (к 75-летию со дня рождения)

Evgeny Semyonovich Filippov (to the 75th anniversary))

74

Михалевич Исай Моисеевич (к 75-летию со дня рождения)

Isay Moiseevich Mikhalevich (to the 75th anniversary))

ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К ЧИТАТЕЛЯМ ВЕСЕННЕГО ВЫПУСКА «БАЙКАЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

Малов И.В.

MESSAGE OF THE EDITOR-IN-CHIEF TO THE READERS OF THE SPRING ISSUE OF THE BAIKAL MEDICAL JOURNAL

Malov I.V.

Уважаемые читатели Байкальского медицинского журнала!

Редакционная коллегия стремится к тому, чтобы публикации на страницах нашего журнала позволили широкому кругу врачей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов, учёных в области медицины и биологии получить современную и достоверную научную информацию по широкому кругу вопросов патологической физиологии, внутренних болезней, хирургии и смежных областей медицинских знаний. Формат журнала позволяет публиковать экспериментальные и клинические наблюдения, оригинальные исследования, описания новых методик, обзоры литературы и лекции.

В этом номере журнала Вы можете познакомиться с экспериментальным обоснованием протезирующей вентропластики передней брюшной стенки в исследованиях, проведённых на животных моделях. Выполненный эксперимент позволил подтвердить зависимость биомеханических и морфологических свойств протезирующей вентропластики от используемой методики подшивания сетчатого импланта. Показаны преимущества сепарационной вентропластики по технологии sublay (Капранов С.В. и соавт.).

Представлено исследование особенностей эндокринного профиля при гипертрофических и келоидных рубцах кожи. Показано снижение уровня кортизола, эстрадиола, тестостерона и пролактина, повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона у пациенток с келоидными рубцами. Отмечены ослабление гормональных взаимодействий и дисбаланс в системе половых гормонов с высокой концентрацией гормона роста и ослаблением способности к адаптации (Кобец М.В.).

Исследовательская работа по изучению сосудистого возраста (с помощью метода объёмной сфигмографии у пациентов с артериальной гипертензией) показала отсутствие статистически значимых различий паспортного и сосудистого возрастов (Гома Т.В., Болдырева К.С.).

В первом выпуске журнала представлены клинические случаи, позволяющие поделиться опытом курации пациентов, а именно: клинический случай метилмалоновой ацидемии (Ткачук Е.А. и соавт.) и клинический случай центрального понтинного миелолиза на фоне перенесённой новой коронавирусной инфекции (Васильев Ю.Н. и соавт.).

Большое внимание в работе журнала уделено публикациям лекций. Представлены следующие лекции: «Методы современной генетики» (Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.) и «Современные аспекты небулайзерной терапии» (Буйнова С.Н.).

Мы приглашаем наших коллег из других городов России и зарубежных стран к тесному сотрудничеству на страницах Байкальского медицинского журнала!

Для цитирования: Малов И.В. Обращение главного редактора к читателям весеннего выпуска «Байкальского медицинского журнала». *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 9. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-9

For citation: Malov I.V. Message of the Editor-in-Chief to the readers of the spring issue of the Baikal Medical Journal. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1):9. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ, ВЫЯВЛЕННЫЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ОБЪЁМНОЙ СФИГМОГРАФИИ, У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гома Т.В., Болдырева К.С.

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка сосудистого возраста методом объёмной сфигмографии и его взаимосвязи с основными клинико-лабораторными параметрами у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов с артериальной гипертензией, из них 26 (56,5 %) женщин и 20 (43,5 %) мужчин. Средний возраст – 67,0 [60,0; 73,5] лет. Анализировались клинико-лабораторные показатели, в том числе индекс массы тела, липидограмма, уровень фибриногена, креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации. Сосудистый возраст оценивался с помощью аппарата BPLab-Vasotens (ООО «Пётр Телегин», Россия).

Результаты. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией составил 69,0 [64,0; 76,0] лет и статистически значимо не отличался от паспортного ($p > 0,05$). Обнаружены положительные взаимосвязи между сосудистым возрастом и уровнем пульсового давления ($r = 0,65$; $p < 0,001$), индексом отражения (аугментации) прироста пульсовой волны ($r = 0,29$; $p = 0,04$). Зависимостей между стадией артериальной гипертензии, наличием коморбидной патологии, показателями индекса массы тела, липидного профиля, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, фибриногена и сосудистым возрастом не обнаружено. У мужчин сосудистый возраст был меньше, чем у женщин – 65,5 [59,0; 70,5] лет и 72,5 [67,0; 78,0] лет соответственно ($p = 0,02$). В группе женщин индекс аугментации прироста пульсовой волны и уровень фибриногена были выше, чем в группе мужчин.

Заключение. Статистически значимых различий паспортного и сосудистого возраста, определённого методом объёмной сфигмографии, у пациентов с артериальной гипертензией на различных стадиях заболевания в зависимости от наличия коморбидной патологии липидного статуса, почечной дисфункции не обнаружено. При анализе гемодинамических показателей установлены прямые связи между сосудистым возрастом и пульсовым артериальным давлением, индексом отражения (аугментации) прироста пульсовой волны. В группе женщин с большим показателем сосудистого возраста выявлено увеличение индекса аугментации прироста пульсовой волны и фибриногена.

Ключевые слова: *сосудистый возраст, объёмная сфигмография, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, артериальная жёсткость*

Для цитирования: Гома Т.В., Болдырева К.С. Сосудистый возраст, выявленный с помощью метода объёмной сфигмографии, у пациентов с артериальной гипертензией. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 10-17. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-10-17

VASCULAR AGE DETECTED BY VOLUMETRIC SPHYGMOGRAPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Goma T.V., Boldyreva K.S.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The aim. To assess vascular age by volumetric sphygmography and its relationship with the main clinical and laboratory parameters in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. Forty-six patients with arterial hypertension were examined, including 26 (56.5 %) women and 20 (43.5 %) men. The mean age was 67.0 [60.0; 73.5] years. Clinical and laboratory parameters were analyzed, including body mass index, lipidogram, fibrinogen, blood creatinine levels, and glomerular filtration rate. Vascular age was assessed using the BPLab-Vasotens apparatus (LLC Petr Telegin, Russia).

Results. Vascular age in patients with arterial hypertension was 69.0 [64.0; 76.0] years and did not differ statistically from the passport age ($p > 0.05$). Positive relationships were found between vascular age and the level of pulse pressure ($r = 0.65$; $p < 0.001$), index of reflection (augmentation) of pulse wave growth ($r = 0.29$; $p = 0.04$). No relationship was found between the stage of arterial hypertension, the presence of comorbid pathology, body mass index, lipid profile, creatinine, glomerular filtration rate, fibrinogen, and vascular age. In men, vascular age was less than in women – 65.5 [59.0; 70.5] years and 72.5 [67.0; 78.0] years respectively ($p = 0.02$). In the group of women, the augmentation index of pulse wave growth and the level of fibrinogen were higher than in the group of men.

Conclusions. There were no statistically significant differences in passport and vascular age, determined by volumetric sphygmography, in patients with hypertension at various stages of the disease, depending on the presence of comorbid pathology, lipid status, and renal dysfunction. When analyzing hemodynamic parameters, direct links were established between vascular age and pulse arterial pressure, the index of reflection (augmentation) of the pulse wave increase. In the group of women with a higher indicator of vascular age, an increase in the augmentation index of the increase in pulse wave and fibrinogen was revealed.

Key words: vascular age, volumetric sphygmography, arterial hypertension, cardiovascular risk, arterial stiffness

For citation: Goma T.V., Boldyreva K.S. Vascular age detected by volumetric sphygmography in patients with arterial hypertension. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 10-17. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-10-17

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации, как и в мире в целом, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят наиболее весомый вклад в структуру смертности, в том числе трудоспособного населения, вызывая наибольшее количество социально-экономических потерь [1, 2]. По статистическим данным, за 2020 г. смертность от болезней системы кровообращения составила 643,9 на 100 тыс. населения, тогда как в 2019 г. этот показатель составил 573,2 на 100 тыс. населения [3]. Причём большая часть смертей происходит вследствие хронических причин.

Основной вклад в снижение смертности вносит профилактика. Выявлены основные факторы риска ССЗ, введено понятие сердечно-сосудистого риска.

Для оценки сердечно-сосудистого риска в рутинной клинической практике принято использовать различные шкалы, в том числе шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая оценивает 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений, выраженный в процентах. Однако современные знания о новых факторах и их сочетаниях приводят к пониманию необходимости модификации общепринятых шкал [1, 2]. Более того, показано, что рассчитанные подобным образом и выраженные в процентах риски плохо воспринимаются пациентами. Это, возможно, приводит к недооценке тяжести своего состояния и снижению приверженности к терапии [3, 4].

Одним из эффективных инструментов повышения приверженности пациента к выполнению рекомендаций врача является определение «сосудистого возраста». Данный показатель позволяет оценить поражение сердечно-сосудистой системы и сосудистого старения [5]. Под «сосудистым возрастом» понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем сердечно-сосудистого риска, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска [6, 7]. Показатель, выраженный в годах, понятен каждому; его легко сопоставить с паспортным возрастом. Выявлены взаимосвязи между сосудистым возрастом и изменениями гемодинамики, выраженностью гормональных, иммунологических факторов, факторов сердечно-сосудистого риска [3–11], нарушением когнитивных функций, снижением перфузии головного мозга на ранних стадиях артериальной гипертензии (АГ) [12]. Мотивация пациента «снизить свой сосудистый возраст на несколько лет» по мере успешной коррекции факторов риска может оказаться более действенной, чем рекомендация «уменьшить свой абсолютный риск на несколько процентов». Кроме того, сосудистый возраст может служить инструментом для переоценки категории сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для молодых лиц.

Существуют различные методы оценки сосудистого возраста, одним из которых является оценка вязко-эластических свойств артерий (определение жёсткости сосудистой стенки и основных характеристик пульсовой волны [13]. Тонус сосудистой стенки обеспечивается взаимодействием нейрогуморальных систем и функции эндотелия. Известно, что снижение эластичности и повышение жёсткости центральных артерий приводит к увеличению пульсового артериального давления и формированию изолированной систолической АГ [8, 13]. Под воздействием факторов риска возрастные изменения, связанные с ослаблением вазодилатирующих свойств артерий и гиперактивацией ренин-аниотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, происходят быстрее. В результате ремоделирования артериальной стенки увеличивается сосудистая жёсткость. Эти изменения приводят к нарушению демпфирующей функции сосудов, повышению скорости распространения прямой и отражённой пульсовых волн. Происходит аугментация (увеличение) центрального пульсового давления в результате возвращения основной отражённой волны к основанию аорты во время систолы; при этом возрастает повреждающее действие пульсовых волн, усиливается нагрузка на миокард [5].

Методика оценки сосудистого возраста на основании жёсткости сосудистой стенки и основных характеристик пульсовой волны периферических артерий проста, неинвазивна и является вполне доступной. Однако при анализе литературы выявлено малое количество клинических исследований, позволяющих оценить сосудистый возраст, определённый по данной методике, у пациентов с АГ на разных стадиях. В исследовании О.П. Ротарь и соавт. (2019) у пациентов с артериальным давлением выше 130/80 мм рт. ст., без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе показано превосходство расчётного (с помощью шкалы ASCORE) над инструментальным методов (с помощью объёмной сфигмографии) определения сосудистого возраста при выявлении раннего сосудистого старения [10]. Большинство авторов определяют показатель сосудистого возраста с помощью калькуляторов и расчётных таблиц [9, 10, 12, 14]. При анализе литературных источников, исследований, позволяющих оценить показатель сосудистого возраста методом объёмной сфигмографии у больных артериальной гипертензией на различных стадиях заболевания, не обнаружено. Спорным вопросом остаётся использование данной методики в рутинной клинической практике.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить сосудистый возраст методом объёмной сфигмографии и его взаимосвязи с основными

ми клинико-лабораторными параметрами у пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 46 пациентов с АГ, из них 26 (56,5 %) женщин и 20 (43,5 %) мужчин. Средний возраст – 67,5 [61,0; 74,0] лет; группы мужчин и женщин не отличались между собой по возрасту пациентов. Длительность течения заболевания составила 10,0 [10,0; 20,0] лет. АГ 1-й стадии диагностирована у 9 (20,7 %) пациентов, 2-й стадии – у 9 (20,7 %), 3-й стадии – у 27 (58,6 %). Сахарный диабет выявлен у 15 (32,6 %) обследуемых, 12 (80 %) из которых получали инсулинотерапию. Характеристика исследуемой группы в зависимости от пола представлена в таблице 1.

Все пациенты на момент обследования получали гипотензивную терапию. Из них 6 (13,0 %) человек получали монотерапию, 10 (21,7 %) – двухкомпонентную, 21 (45,6 %) – трёхкомпонентную, 7 (15,2 %) – четырёхкомпонентную, 2 (4,3 %) – пятикомпонентную комбинированную гипотензивную терапию.

Используя данные роста и веса, всем рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Длительность течения и стадия АГ оценивалась с помощью данных медицинской документации и анамнестически. У всех пациентов исследована липидограмма (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), уровень триглицеридов сыворотки крови, индекс атерогенности), уровень фибриногена, креатинина крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Признаки		Общая группа	Мужчины	Женщины
Возраст (лет), Ме [Q25; Q75]		67,5 [61,0; 74,0]	67,5 [59,0; 73,0]	68,0 [63,0; 75,0]
Стадии АГ, n (%)	1-я стадия	9 (19,6 %)	2 (10 %)	7 (26,9 %)
	2-я стадия	9 (19,6 %)	4 (20 %)	5 (19,2 %)
	3-я стадия	28 (60,8 %)	14 (70 %)	14 (53,9 %)
Стаж АГ (лет), Ме [Q25; Q75]		10,0 [10,0; 20,0]	10,0 [10,0; 20,0]	10,0 [7,5; 20,0]
Сахарный диабет, n (%)		15 (32,6 %)	8 (40 %)	7 (26,9 %)
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)		16 (34,8 %)	10 (50 %)	20 (76,9 %)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		22 (47,8 %)	13 (65 %)	9 (34,6 %)*
всего, в т. ч.		18 (39 %)	10 (50 %)	8 (30,8 %)
Стенокардия напряжения, n (%)	ФК 1	3 (6,5 %)	2 (20 %)	1 (12,5 %)
	ФК 2	5 (10,8 %)	1 (10 %)	4 (50 %)
	ФК 3	10 (21,7 %)	7 (70 %)	3 (37,5 %)
Хроническая внесердечная ишемия, n (%)		15 (32,6 %)	5 (25 %)	10 (38,5 %)
Инсульт в анамнезе, n (%)		7 (15,2 %)	3 (15 %)	4 (15,4 %)
Инфаркт в анамнезе, n (%)		10 (21,7 %)	5 (25 %)	5 (19,2 %)
всего, в т. ч.		24 (52,2 %)	13 (65 %)	11 (42,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	I степень	5 (20,8 %)	5 (38,5 %)	–
	IIA степень	16 (66,7 %)	5 (38,5 %)	11 (100 %)
	IIБ степень	3 (12,5 %)	3 (23 %)	–
Фибрилляция предсердий	пароксизмальная	3 (6,5 %)	2 (10 %)	1 (3,8 %)
	постоянная	1 (2,2 %)	–	1 (3,8 %)
Доброкачественные новообразования		5 (10,9 %)	3 (15 %)	2 (7,7 %)

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (Ме [Q25; Q75]); категориальные данные представлены в виде абсолютного числа и процентов от общего количества (n (%)); * – различия статистически значимы; ФК – функциональный класс.

Сосудистый возраст оценивался с помощью аппарата VPLab-Vasotens (ООО «Пётр Телегин», Россия) методом объёмной сфигмографии. Оценивались систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (СрАД), пульсовое артериальное давление (ПАД) и чистота сердечных сокращений (ЧСС). Исследовались следующие показатели жёсткости сосудов: скорость распространения пульсовой волны (PWVao, aortic pulse wave velocity); индекс отражения (аугментации) прироста пульсовой волны (AIx, augmentation index), приведённый к ЧСС = 75 уд./мин.

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75] в соответствии с их распределением, оцениваемым с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных величин в независимых группах применялся непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). Зависимые переменные сравнивались с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционные связи оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сосудистый возраст у пациентов с АГ составил 69,0 [64,0; 76,0] лет и статистически значимо не отличался от паспортного ($z = 1,8; p > 0,05$). Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между паспортным и сосудистым возрастом ($r = 0,87; p < 0,001$).

ИМТ составил 28,3 [25,3; 31,2] кг/м². 11 (24,0 %) обследуемых имели нормальную массу тела, 17 (36,9 %) – избыточный вес, 18 (39,1 %) – ожирение. Из них ожирение 1-й степени выявлено у 15 (83,3 %), 2-й степени – у 2 (11,1 %), 3-й степени – у 1 (5,6 %) пациента. Статистически значимых отличий между группами с нормальной и избыточной массой тела и ожирением по исследуемым клинико-лабораторным параметрам не найдено.

Средний уровень САД составил 128,0 [116,0; 142,0] мм рт. ст., ДАД – 71,0 [63,0; 76,0] мм рт. ст., СрАД – 93,5 [86,0; 106,0] мм рт. ст., ЧСС – 65,0 [62,0; 73,0] мм рт. ст. У 14 (30,4 %) пациентов во время обследования уровень АД был более 140/90 мм рт. ст. В группах мужчин и женщин одинаковым было количество пациентов с повышенным артериальным давлением ($p > 0,05$). Средний показатель ПАД (разность между САД и ДАД) был выше нормы (до 45 мм рт. ст.) – 54,0 [42,0; 73,0] мм рт. ст.; этот показатель прямо коррелирует с сосудистым возрастом обследу-

емых ($r = 0,65; p < 0,001$). При корреляционном анализе обнаружены положительные связи между сосудистым возрастом и уровнем САД ($r = 0,36; p = 0,013$) и отрицательные – с уровнем ДАД ($r = -0,48; p < 0,001$).

Скорость распространения пульсовой волны – это один из основных показателей определения ригидности крупных сосудов. Считается, что чем выше скорость, тем жёстче сосуд (норма – менее 10 м/с). В исследуемой группе данный показатель был высоким и составил 12,2 [10,7; 13,4] м/с. При анализе корреляций выявлена отрицательная связь между PWVao и паспортным возрастом пациентов ($r = -0,32; p = 0,03$) и положительные – со значениями ДАД ($r = 0,31; p = 0,04$) и ЧСС ($r = 0,40; p = 0,005$).

Индекс отражения (аугментации) прироста пульсовой волны представляет собой отношение прямой к отражённой величине пульсовой волны, умноженное на 100 %. В норме его значение отрицательное (от -30 % до -10 %). В исследуемой группе AIx, приведённый к ЧСС = 75 уд./мин, составил -23,5 [-38,0; -3,0] %. Выявлены прямые связи между AIx и сосудистым возрастом ($r = 0,29; p = 0,04$), PWVao ($r = 0,46; p = 0,001$), СрАД ($r = 0,36; p = 0,01$).

При анализе показателей липидограммы выявлено, что уровень общего холестерина составил 4,9 [3,8; 5,5] ммоль/л, холестерина ЛПНП – 2,9 [1,8; 3,3] ммоль/л, холестерина ЛПВП – 1,5 [1,3; 1,9] ммоль/л, триглицеридов – 1,6 [1,1; 1,9] ммоль/л, индекс атерогенности – 2,6 [1,5; 2,9]. Уровень фибриногена составил 3,5 [2,9; 4,2] г/л, креатинина – 56,0 [40,4; 79,0] мкмоль/л, СКФ – 62,0 [47,2; 69,0] мл/мин. Корреляционных связей между данными биохимическими тестами и сосудистым возрастом, гемодинамическими показателями не выявлено. Уровень фибриногена коррелировал со значением креатинина сыворотки крови ($r = -0,51; p = 0,01$), а СКФ – с уровнем общего холестерина ($r = 0,40; p = 0,006$).

Группы мужчин и женщин были одинаковыми по паспортному возрасту пациентов, однако у мужчин сосудистый возраст был меньше, чем у женщин: 65,5 [59,0; 70,5] и 72,5 [67,0; 78,0] года соответственно ($p = 0,02$). Так как показатель сосудистого возраста был больше у женщин, далее все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 26 (56,5 %) женщин, во вторую – 20 (43,5 %) мужчин. Длительность заболевания, частота встречаемости сахарного диабета и значимых сердечно-сосудистых событий (инфаркты, инсульты) в группах мужчин и женщин были одинаковыми. Частота выявления ишемической болезни сердца по данным анамнеза и медицинской документации у женщин была реже, чем у мужчин ($p = 0,04$). Группы не отличались между собой по ИМТ, уровням САД, ДАД, ПАД, СрАД, ЧСС, длительности заболевания АГ, уров-

ТАБЛИЦА 2

ИНДЕКС ОТРАЖЕНИЯ (АУГМЕНТАЦИИ) ПРИРОСТА ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ И ФИБРИНОГЕНА
У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Признаки	Группа женщин (n = 26)	Группа мужчин (n = 20)	p
AIx, приведённый к ЧСС = 75 уд./мин (%)	-12,0 [-28,0; 6,0]	-36 [-51,5; -25,0]	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,5 [3,4; 4,2]	2,8 [2,5; 3,4]	0,02

ням креатинина, СКФ и показателям липидограммы. В группах мужчин и женщин было одинаковым количество пациентов с увеличенным во время проведения обследования артериальным давлением ($p > 0,05$). Однако значения фибриногена и AIx, приведённого к ЧСС = 75 уд./мин, у женщин были выше (табл. 2).

При корреляционном анализе в группе женщин выявлена положительная связь между уровнем AIx и САД ($r = 0,45$; $p = 0,02$), ДАД ($r = 0,51$; $p = 0,008$) и СрАД ($r = 0,57$; $p = 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день большой интерес представляет изучение факторов, приводящих к преждевременному старению сосудов. Показатель сосудистого возраста понятен пациентам и легко интерпретируется. Однако существующие методы оценки сосудистого возраста имеют существенные ограничения; продолжается поиск универсального способа, который можно использовать в клинической практике.

Преимуществами метода объёмной сфигмографии являются его неинвазивность и возможность быстро оценить результат. Однако признаки раннего сосудистого старения у пациентов с АГ в возрасте 40–65 лет без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, сахарного диабета и хронической болезни почек, с АД выше 130/80 мм рт. ст. чаще выявлялись с помощью шкалы ASCORE, чем данным методом на приборе VaSera (Fukuda Denshi, Япония) [10].

В данном исследовании мы оценили показатель сосудистого возраста, определённый методом объёмной сфигмографии с помощью метода VPLab-Vasotens (ООО «Пётр Телегин», Россия) у пациентов с АГ на разных стадиях заболевания. Проведена оценка сосудистого возраста в зависимости от пола, коморбидности, клинико-лабораторных и гемодинамических показателей.

Сосудистый возраст в общей группе составил 69,0 [64,0; 76,0] лет и не отличался от паспортного ($p > 0,05$). Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между паспортным и сосудистым возрастом ($r = 0,87$; $p < 0,001$).

Исследования, использующие другие методы расчёта сосудистого возраста и оценки жёсткости

сосудистой стенки, демонстрируют прямые связи не только между увеличением сосудистого возраста и ростом ИМТ, но и в большем проценте больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди лиц с сочетанием АГ и ожирения [11, 14]. Выявленные взаимосвязи между уровнями лептина и адипонектина в сыворотке крови и параметрами, характеризующими жёсткость магистральных артерий, свидетельствуют об их тесных патофизиологических взаимоотношениях [14]. ИМТ в обследуемой группе был выше нормальных значений; большинство пациентов имели избыточный вес или ожирение. Однако статистически значимых различий по изучаемым показателям жёсткости сосудистой стенки у пациентов с АГ в зависимости от веса не выявлено.

Ранее проведённые исследования показали тесные взаимосвязи сосудистого возраста, рассчитанного по методике SCORE, и ПАД. По мере сосудистого старения увеличивались среднесуточное ПАД, толщина комплекса интима – медиа и масса миокарда левого желудочка, снижались лодыжечно-плечевой индекс [9]. Связи между сосудистым возрастом, ПАД и толщиной комплекса интима – медиа важны, поскольку первый показатель напрямую отражает жёсткость аорты, а второй – коронарный атеросклероз. В нашем исследовании выявлены сильные статистически значимые корреляционные связи между сосудистым возрастом и ПАД, имеющим тесные взаимосвязи со скоростью распространения пульсовой волны, СрАД [15]. Показатель сосудистого возраста напрямую связан с уровнем САД и отрицательно – с ДАД.

Показатель AIx, приведённого к ЧСС = 75 уд./мин, в исследованной группе не выходил за пределы референсных значений, но напрямую коррелировал со значением сосудистого возраста.

Уровень СрАД напрямую коррелирует с AIx, приведённым к ЧСС = 75 уд./мин. Считается, что СрАД лучше определяет тканевую перфузию, чем САД, что демонстрирует возможности применения методики определения сосудистого возраста с помощью объёмной сфигмографии при идентификации сердечно-сосудистого риска.

Мужской пол является немодифицируемым фактом риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В ряде исследований выявлено увеличение сосудистого возраста у мужчин по сравнению с аналогичным показателем у женщин при одина-

ковом хронологическом возрасте. Авторы объясняют это более высоким уровнем артериального давления и большей распространённостью факторов риска у данной гендерной категории [9, 11]. В нашей работе частота распространения поражения органов-мишеней у мужчин и у женщин была одинаковой. АИх, приведённый к ЧСС = 75 уд./мин, у женщин был высоким, а в группе мужчин выявлено оптимальное его значение. Также в группе женщин обнаружено увеличение фибриногена, но данные изменения не выходили за пределы референсных значений и не требовали медикаментозной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистически значимых различий паспортного и сосудистого возраста, определённого методом объёмной сфигмографии, у пациентов с АГ на различных стадиях заболевания не обнаружено. Между паспортным и сосудистым возрастом выявлена статистически значимая позитивная корреляционная связь. Зависимостей между уровнем сосудистого возраста и коморбидностью, наличием ожирения, а также показателями липидного профиля, креатинина, СКФ, фибриногена не обнаружено. При анализе гемодинамических показателей установлены прямые связи между сосудистым возрастом и ПАД, АИх, приведённым к ЧСС = 75 уд./мин. В группе женщин с большим показателем сосудистого возраста выявлено увеличение АИх и уровня фибриногена.

Ограничение работы. Полученные результаты ограничены малой выборкой пациентов, так как литературные данные говорят об обратной тенденции и увеличении сосудистого возраста пациентов с АГ и дислипидемией.

Таким образом, определение сосудистого возраста методом объёмной сфигмографии может служить дополнительным инструментом для улучшения коммуникации врача с пациентом. Однако для определения степени сердечно-сосудистого риска требуется индивидуализированная комплексная оценка с использованием комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (6): 7-122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (6): 7-122. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardio-

vascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

3. Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021; 93(1): 4-6. [Boytsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(1): 4-6. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543

4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; (2): 18-24. [Karpov YuA, Sorokin EV. Assessment of the risk of complications in arterial hypertension and the vascular age: New tools to improve the quality of treatment and mutual understanding between the doctor and the patient. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015; (2): 18-24. (In Russ.)].

5. Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(4): 224-231. [Drapkina OM, Fadeeva MV. Arterial aging as a cardiovascular risk factor. *Arterial Hypertension*. 2014; 20(4): 224-231. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-4-224-231

6. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(2): 160-171. [Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: New tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017; 23(2): 160-171. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

7. Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А. Современные подходы к оценке сосудистого возраста. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019; 8: 10-16. [Tuktarov AM, Filippov AE, Obrezan AA. Modern approaches to evaluating vascular age. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019; 8: 10-16. (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8-10-16

8. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(5): 74-82. [Drapkina OM, Mandzhieva BA. A vessel age. Mechanisms of vessel wall ageing. Methods of assessment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(5): 74-82. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-74-82

9. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2011; 5: 448-453. [Protasov KV, Sinkevich DA, Fedorishina OV. Vascular age and cardiovascular remodeling in arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2011; 17(5): 448-453. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-448-453

10. Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., Толкунова К.М., Конради А.О. Концепция сосудистого

возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? *Кардиология*. 2019; 59(2): 45-53. [Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, Tolkunova KM, Konradi AO. Vascular age concept: Which approach is preferable in clinical practice? *Kardiologiya*. 2019; 59(2): 45-53. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.2.10229

11. Наджафов Р.Н. Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(6): 4540. [Najafov RN. Relationship between vascular age and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(6): 4540. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4540

12. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018; 58(5): 23-31. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, Perepelov VA, Kochetkov AI, Ostroumova OD. Brain perfusion, cognitive functions, and vascular age in middle aged patients with essential arterial

hypertension. *Kardiologiya*. 2018; 58(5): 23-31. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10117

13. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *J Royal Soc Med Cardiovasc Dis*. 2012; 1(18): 1-8. doi: 10.1258/cvd.2012.012024

14. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (1): 7-11. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: The role of leptin and adiponectin. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (1): 7-11. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11

15. Конради А.О., Маслянский А.Л., Колесова Е.П., Шляхто Е.В., Kerkhof P. Смысл расчетных показателей, основанных на соотношениях, в кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(10): 3929. [Konradi AO, Maslyansky AL, Kolesova EP, Shlyakhto EV, Kerkhof PL. Role of ratio-based metrics in cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(10): 3929. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3929

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациентов 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

Гома Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Болдырева Ксения Сергеевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5097-8774

Для переписки

Гома Татьяна Владимировна, tanyagoma@mail.ru

Получена 01.02.2023

Принята 05.03.2023

Опубликована 27.03.2023

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patients 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

Tatyana V. Goma – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Ksenia S. Boldyreva – Clinical Resident at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5097-8774

Corresponding author

Tatyana V. Goma, tanyagoma@mail.ru

Received 01.02.2023

Accepted 05.03.2023

Published 27.03.2023

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ВЕНТРОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Капралов С.В., Алипов В.В., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Блохин И.С.,
Расулов И.Ш., Тирбулатов Т.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Поиск более совершенной методики установления сеточного импланта при вентропластике передней брюшной стенки.

Материалы и методы. Моделирование протезирующей вентропластики осуществлено с применением лабораторных животных – кроликов массой 2000 ± 50 г и крыс массой 400 ± 50 г. В рамках эксперимента применён имплантационный сеточный материал – «Prolene» и «REPEREN». Вентропластика была выполнена с применением следующих методик: onlay, inlay и sublay. Фиксация импланта осуществлялась с помощью непрерывного шва. На 21-е сутки эксперимента был осуществлён забор материала для исследования его биомеханических свойств и морфологических изменений. Оценка морфологической картины проведена на препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Биомеханические свойства исследовались с помощью разрывной машины «INSTRON-5944» (Instron, США).

Результаты. В ходе сравнения показателей биомеханических свойств брюшной стенки с максимальным значением нагрузки (Н), напряжения (Мпа), и модуля Юнга была подтверждена статистически значимая зависимость биомеханических и морфологических свойств протезирующей вентропластики от методики подшивания сеточного импланта, а также обоснованы преимущества сепарационной вентропластики по технологии sublay.

Заключение. Проведённый эксперимент позволил подтвердить зависимость биомеханических и морфологических свойств протезирующей вентропластики от используемой методики подшивания сеточного импланта. Показаны преимущества сепарационной вентропластики по технологии sublay.

Ключевые слова: хирургия грыж, вентропластика, сетчатые импланты, биомеханические свойства сетчатых имплантов, морфология, методика постановки сетчатых имплантов

Для цитирования: Капралов С.В., Алипов В.В., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Блохин И.С., Расулов И.Ш., Тирбулатов Т.А. Совершенствование методики протезирующей вентропластики передней брюшной стенки. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 18-24. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-18-24

IMPROVING THE TECHNIQUE OF PROSTHETIC VENTROPLASTY OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

Kapralov S.V., Alipov V.V., Polidanov M.A., Kondrashkin I.E., Blokhin I.S., Rasulov I.Sh., Tirbulatov T.A.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

ABSTRACT

The aim. Search for a more advanced technique for installing a mesh implant during ventroplasty of the anterior abdominal wall.

Materials and methods. Modeling of prosthetic venteroplasty was carried out using laboratory animals – rabbits weighing 2000 ± 50 g and rats weighing 400 ± 50 g. As part of the experiment, implantation mesh material was used: “Prolene” and “REPEREN”. Ventroplasty was performed using the following techniques: onlay, inlay and sublay. The implant was fixed with a continuous suture. On day 21 of the experiment, the material was collected to study its biomechanical and morphological properties.

Assessment of the morphological properties of preparations stained with hematoxylin-eosin and picrofuchsin according to Van Gieson was performed by histological methods. Biomechanical properties were evaluated using an INSTRON-5944 bursting machine.

Results. In the course of comparing the biomechanical properties of the abdominal wall with the maximum value of load (H), stress (Mpa), and Young's modulus, the following results were obtained, a statistically significant dependence of biomechanical and morphological properties of prosthetic ventroplasty on the mesh implant suturing technique was confirmed, and the advantages of sublay separation ventroplasty technology were scientifically substantiated.

Conclusion. The experiment made it possible to confirm the dependence of biomechanical and morphological properties of prosthetic ventroplasty on the technique of mesh implant stitching used, to substantiate the advantages of separation ventroplasty using sublay technology.

Key words: *hernia surgery, ventroplasty, mesh implants, biomechanical properties of mesh implants, morphology, mesh implant placement technique*

For citation: Kapralov S.V., Alipov V.V., Polidanov M.A., Kondrashkin I.E., Blokhin I.S., Rasulov I.Sh., Tirbulatov T.A. Improving the technique of prosthetic ventroplasty of the anterior abdominal wall. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 18-24. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-18-24

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный прогресс в научно-практической хирургии на сегодняшний день обусловил приоритет использования протезирующей герниопластики путём имплантации новейших высокотехнологичных сеточных трансплантатов для вентропластики. Так, на территории Российской Федерации в 2021 г только по поводу послеоперационной вентральной грыжи было проведено более 50 тысяч операций (45 случаев на 100 тыс. взрослого населения) [1, 2]. Стоит отметить, что при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки предлагается разнообразное количество способов постановки и закрепления сеточного импланта.

При анализе литературных данных мы отметили, что в ряде статей учитываются только морфологические свойства сеточных материалов [3–7]. Однако биомеханические свойства имплантов остаются не до конца изученными. Важные характеристики сеточного материала, такие как адгезия и прочность, в полной мере оцениваются с помощью исследований биомеханических свойств материала в совокупности с морфологическими данными. Комплексное изучение различных свойств сетчатых имплантов играет ключевую роль в совершенствовании методики протезирующей вентропластики.

Однако существует ещё одна проблема, с которой сталкиваются хирурги, – это поиск идеального расположения сеточного импланта. Существует достаточно много вариантов установки и закрепления сеточного импланта в хирургии грыж брюшной стенки.

В связи с этим **цель исследования** состояла в выявлении наиболее эффективной методики постановки сеточного импланта при вентропластике брюшной стенки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Эксперименты на животных проводили в соответствии с приказами «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минвуза СССР № 742 от 13.11.1984), «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003); подписаниями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986); Международными руководящими принципами для биомедицинских исследований с исполь-

зованием животных, принятыми в 1985 г. Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) (обновлены в 2012 г.). В качестве биологической модели эксперимента использовалась группа из 18 лабораторных животных – кроликов-самок породы «Белый Ватикан», возрастом 1 год, массой 2000 ± 50 г; а также группа из 18 лабораторных животных – крыс породы «Стандарт», массой 400 ± 50 г. Вентропластика выполнялась в вариантах onlay, inlay и sublay. Животных распределяли на три группы (по 6 крыс и 6 кроликов) в зависимости от способов установки сеточного импланта: в 1-й группе сеточный имплант устанавливали по способу onlay; во 2-й группе – по способу inlay; в 3-й группе – по способу sublay. В качестве имплантационного сеточного материала использовались «Prolene» и «REPEREN». В каждой группе также было распределение по виду установки сеточного импланта (каждый сеточный имплант «Prolene» и «Reperen» устанавливался 3 кроликам и 3 крысам). Сетчатый имплант фиксирован непрерывным швом. Забор материала для биомеханического и морфологического исследований проводился на 21-е сутки.

Оценка морфологических свойств препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону, выполнялась гистологическими методами. Биомеханические свойства исследованы с помощью разрывной машины «INSTRON-5944» (Instron, США). При испытаниях образцов брюшной стенки на растяжение выполнялось построение графика зависимости деформации от напряжения в лоскутах (кривая «напряжение – натяжение»). Анализировались следующие показатели: напряжение (Мпа), деформация с максимальным значением нагрузки (Н), модуль Юнга (модуль упругости) в момент смены фаз биомеханического поведения и в момент максимальной деформации, предшествовавшей разрыву лоскута [8].

Статистическую обработку цифрового материала результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа данных результатов исследования применяли методы статистики для малой выборки: однофакторный дисперсионный анализ; критерий точной вероятности Фишера; U-критерий Манна – Уитни; медианный критерий; t-критерий Уилкоксона. Для проверки нулевой гипотезы при вычислении *t*-статистики число степеней свободы определяли как $df = n - 1$. Основанием для оценки результатов сравнения *t*-распределения (для малых выборок) с нормальным распределением (z) было принятие расхождений значений *t* и z , которые имеют тенденцию возрастать с уменьшением *df* (степеней свободы) и снижаться с их увеличением. Количественные данные в исследуемых группах были представлены в виде среднего арифметического (*M*) и среднеквадратического отклонения (*SD*).

Коэффициент доверия определяли как предельную ошибку выборки $\Delta X_{\text{ср}}$, вычисляемую по формуле $\Delta X_{\text{ср}} = t_{\text{ср}}$, т. е. предельная ошибка выборки равна t -кратному числу средних ошибок выборки [9]. Различия интерпретировались как статистически значимые при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$), т. е. если $p > 0,05$, нулевая гипотеза могла быть принята.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке биомеханических свойств сеточных имплантов получены максимальные значения нагрузки (Н), напряжения (Мпа) и модуля Юнга: при моделировании по методике onlay $N = 11,14 \pm 4,61$, Мпа = $0,24 \pm 0,15$, модуль Юнга – $0,86 \pm 0,43$; по методике inlay – $N = 4,24 \pm 1,46$, Мпа = $0,04 \pm 0,16$, модуль Юнга – $0,117 \pm 0,46$; по методике sublay – $N = 41,23 \pm 1,22$, Мпа = $0,23 \pm 0,11$, модуль Юнга – $0,43 \pm 0,03$. Разница биомеханических показателей после моде-

лирования протезирующей вентропластики тремя методиками статистически значима ($p < 0,05$).

Ввиду малой выборки результатов исследования, данные были проанализированы методами однофакторного дисперсионного анализа с получением принятия нулевой гипотезы [10].

При гистологическом исследовании препаратов, полученных в экспериментах подшивания сеточного импланта по технологии inlay, среди волокон соединительной ткани отмечалось большое количество кист (сеточный имплант), а также атрофирующиеся мышечные волокна (рис. 1). Местами располагались клеточные инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов (признаки межучного пролиферативного воспаления).

В препаратах, полученных в экспериментах подшивания сеточного импланта по технологии onlay, среди соединительной ткани располагались кистозные полостные образования и атрофирующиеся мышечные волокна. В одной из кист в просвете определяются округлые розовые образования – шовный материал с перифокальной клеточ-

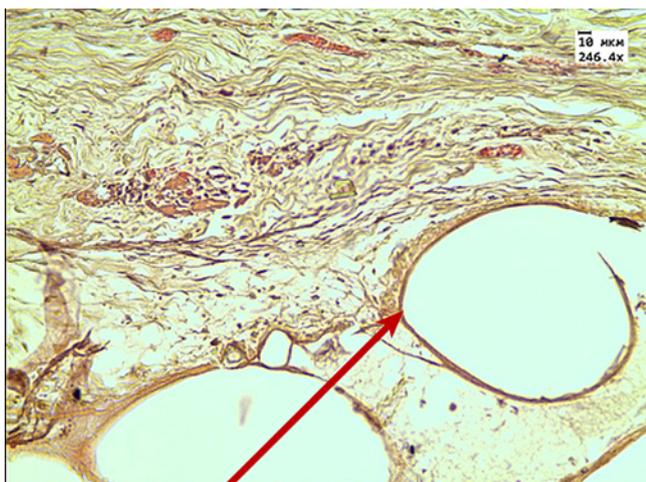


РИС. 1. Морфологическая картина препаратов, полученных в экспериментах подшивания сеточного импланта по технологии inlay. Увеличение $\times 200$

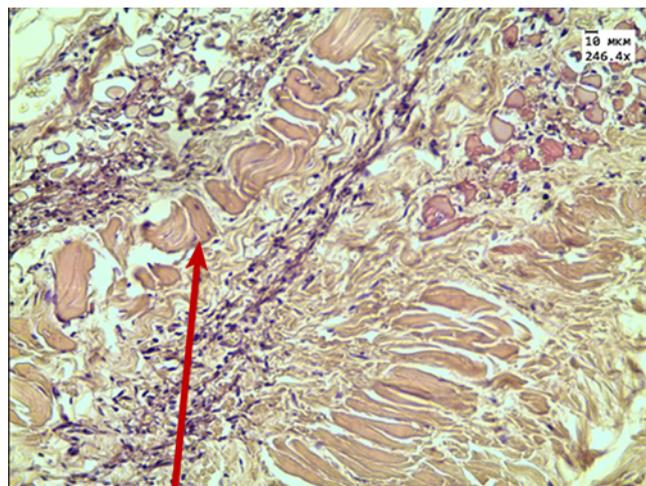


РИС. 2. Морфологическая картина препаратов, полученных в экспериментах подшивания сеточного импланта по технологии onlay. Увеличение $\times 200$

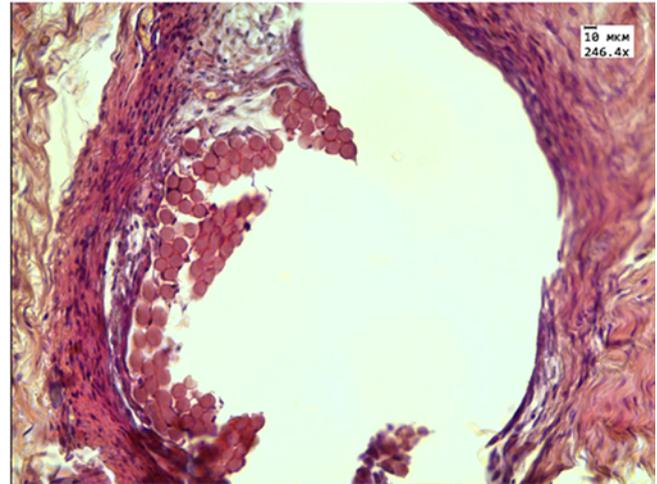
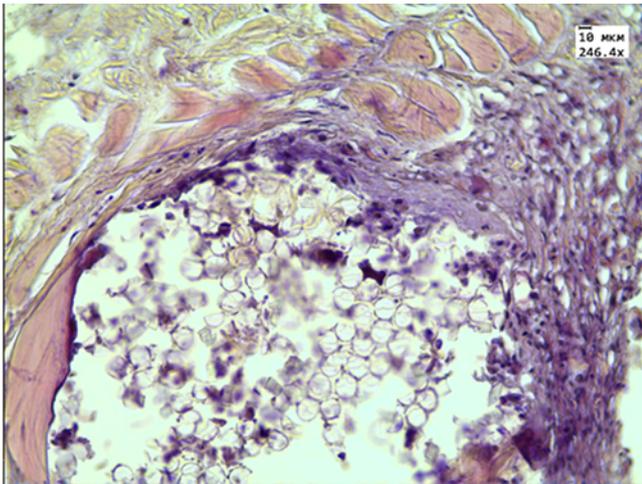


РИС. 3. Морфологическая картина препаратов, полученных в экспериментах подшивания сеточного импланта по технологии *sublay*. Увеличение $\times 200$

ной инфильтрацией из лимфоцитов и гистиоцитов (пролиферативное воспаление) (рис. 2). В одном из полей зрения – фрагмент жировой клетчатки с очагом гнойного воспаления.

При морфологическом исследовании препаратов, полученных после экспериментов по технологии *sublay*, среди соединительной ткани были выявлены кистозные полостные образования и шовный материал, ограниченный хорошей соединительнотканной капсулой, что, по данным разрывной машины, и обеспечило наибольшую прочность и стабильность. Примечательно, что только в одном поле зрения на границе мышечной и соединительной ткани определялся очаг воспалительной инфильтрации с единичными плазматическими клетками (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По мере увеличения частоты образования вентральных грыж различные авторы предложили несколько подходов, включая простую технику наложения швов, трансплантацию с использованием гомологичных, гетерологичных и аутологичных трансплантатов и использование протезных материалов. Однако трансплантация принесла новые проблемы, включая дефекты в донорском участке и функциональные проблемы, связанные с сосудистыми изменениями, и проблемы денервации. Кроме того, аутологичные трансплантаты всё ещё дают высокий процент рецидивов.

Известно, что идеальный материал для вентральной герниопластики должен быть адаптирован к тканевым жидкостям и обладать стойкостью в средах организма. Не менее важна химическая инертность импланта, а также минимальная способность материала вызывать аллергические реакции и сенсибилизацию, воспаление, отторжение материала. Также имплант должен обладать оптимальной прочностью и способностью противо-

стоять механическому воздействию, не обладать канцерогенными свойствами, быть эластичным, способным принять необходимую форму, пригодным для фабричного производства и удобным для стерилизации [11].

В связи с этим, несомненно, совершенствование методики оперативного лечения вентральных грыж тесно связано с синтезом высокомолекулярных полимерных материалов. Такие материалы обладают прочностью, эластичностью, биологической и химической инертностью, нетоксичны, устойчивы к инфекции и легко стерилизуются. [11]. Однако в настоящее время всё ещё не существует оптимального сеточного импланта; выбор пластического материала и способа хирургического лечения индивидуален.

По итогам нашего исследования было установлено, что каждый исследуемый образец имел свои особенности. Однако моделирование по технологии *sublay* продемонстрировало наиболее стабильные показатели по максимальным значениям нагрузки, напряжения и модуля Юнга. Морфологическое исследование продемонстрировало схожие результаты: наличие среди волокон соединительной ткани значительного количества кист (сетка), мышечных волокон на стадии атрофии и локальных клеточных инфильтратов, состоящих из лимфоцитов и гистиоцитов.

По результатам морфологического исследования было установлено, что после применения методики *onlay* в 10 из 12 препаратов была отмечена лейкоцитарная инфильтрация, свидетельствующая о сохраняющемся воспалении. Аналогичные изменения были отмечены в 9 из 12 наблюдений после моделирования по методике *inlay*, тогда как после моделирования по методике *sublay* подобные изменения были отмечены лишь в 6 из 12 наблюдений. В результате моделирования трёх методик было подтверждено, что разница частоты воспалительной инфильтрации статистически значима ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по итогам острого экспериментальной была подтверждена зависимость биомеханических и морфологических свойств протезирующей вентропластики от методики подшивания сетчатого импланта. Показаны преимущества сепарационной вентропластики по технологии sublay. Однако для дальнейшей верификации результатов исследования необходимо увеличить количество наблюдений в выборке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Паховая грыжа: клинические рекомендации. 2021. [Inguinal hernia: Clinical recommendations. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402809399>
2. Послеоперационная вентральная грыжа: клинические рекомендации. 2021. [Postoperative ventral hernia: Clinical recommendations. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-posleoperatsionnaia-ventralnaia-gryzha-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii>
3. Moazzez A, Dubina ED. A novel approach to mesh fixation in retrorectus ventral hernia repair using fibrin sealant. *J Am Coll Surg*. 2017; 225(3): e1-e4. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.015
4. Rastegarpour A, Cheung M, Vardhan M, Ibrahim MM, Butler CE, Levinson H. Surgical mesh for ventral incisional hernia repairs: Understanding mesh design. *Plast Surg (Oakv)*. 2016; 24(1): 41-50. doi: 10.4172/plastic-surgery.1000955
5. Rodriguez M, Gyme-Gil V, Pérez-Köhler B, Pascual G, Belly JM. Polymer hernia repair materials: Adapting to patient needs and surgical techniques. *Materials (Basel)*. 2021; 14(11): 2790. doi: 10.3390/ma14112790
6. Kroese LF, Gillion JF, Jeekel J, Kleinrensink GJ, Lange JF; Hernia-Club Members. Primary and incisional ventral hernias are different in terms of patient characteristics and postoperative complications – A prospective

cohort study of 4,565 patients. *Int J Surg*. 2018; 51: 114-119. doi: 10.1016/j.ijso.2018.01.010

7. Plymale MA, Davenport DL, Dugan A, Zachem A, Roth JS. Ventral hernia repair with poly-4-hydroxybutyrate mesh. *Surg Endosc*. 2018; 32(4): 1689-1694. doi: 10.1007/s00464-017-5848-7

8. Курек М.Ф., Аничкин В.В., Шилько С.В., Доросенко Р.В. Механические свойства кожи: сократимость и растяжимость, их взаимосвязь, гистологическая основа и возможность прогнозирования. *Проблемы здоровья и экологии*. 2009; 3(21): 89-94. [Kurek MF, Anichkin VV, Shilko SV, Doroshenko RV. Mechanical skin qualities: Contractility and tensility, their correlation, histological basis and the possibility of forecasting. *Health and Ecology Issues*. 2009; 3(21): 89-94. (In Russ.)].

9. Носовский А.М., Пихлак А.Э., Логачев В.А., Чурсинова И.И., Мутева Н.А. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях. *Российский медицинский журнал*. 2013; 19(6): 57-60. [Nosovskiy AM, Pikhak AE, Logachev VA, Chursinova II, Muteva NA. Small-data statistics analysis in medical studies. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2013; 19(6): 57-60. (In Russ.)]. doi: 10.17816/rmj38204

10. Кицул И.С., Михалевиц И.М. *Параметрический дисперсионный анализ в здравоохранении и в медико-биологических исследованиях (с применением STATISTICA)*. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. [Kitsul IS, Mikhalevich IM. *Parametric analysis of variance in public health and medical and biological research (using STATISTICA)*. Irkutsk: Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 2013. (In Russ.)].

11. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Емельянов В.А., Колчина О.С., Ротков А.И., Киселёв М.Н. Общий взгляд на технологии профилактики и лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8(3): 84-96 [Lukoanychev EE, Izmajlov SG, Emelyanov VA, Kolchina OS, Rotkov AI, Kiselyov MN. General views on treatment technologies for patients with incisional ventral hernia. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021; 8(3): 84-96. (In Russ.)]. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-8

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.

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.

Информация об авторах

Капралов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5859-7928

Алипов Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАЕ, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1859-0825

Полиданов Максим Андреевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7538-7412

Кондрашкин Иван Евгеньевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-8827-8143

Блохин Игорь Сергеевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3224-6913

Расулов Ислам Шамилович – студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-4477-5591

Тирбулатов Тамирлан Асланович – студент 3-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1857-2010

Для переписки

Полиданов Максим Андреевич, maksim.polidanoff@yandex.ru

Получена 26.09.2022

Принята 10.11.2022

Опубликована 27.03.2023

Information about the authors

Sergey V. Kapralov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate-Level Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0001-5859-7928

Vladimir V. Alipov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Natural History, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0002-1859-0825

Maxim A. Polidanov – 6th year Student at the Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0001-7538-7412

Ivan E. Kondrashkin – 6th year Student at the Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0001-8827-8143

Igor S. Blokhin – 6th year Student at the Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0003-3224-6913

Islam S. Rasulov – 6th year Student at the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0002-4477-5591

Tamirlan A. Tirbulatov – 3rd year Student at the Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. ORCID: 0000-0002-1857-2010

Corresponding author

Maxim A. Polidanov, maksim.polidanoff@yandex.ru

Received 26.09.2022

Accepted 10.11.2022

Published 27.03.2023

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦАХ КОЖИ

Кобец М.В.

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

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Учитывая роль гормонов в регуляции процессов формирования и ремоделирования рубцов, целесообразно исследовать особенности гормонального профиля при патологических рубцах, что даст возможность повысить эффективность диагностики типа рубца и сформировать патогенетическую основу лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

Цель работы. Выявление особенностей гормонального профиля при гипертрофических и келоидных рубцах.

Материалы и методы. Выполнена оценка клинического состояния рубцов и исследован гормональный профиль (10 гормонов) у 90 женщин с гипертрофическими, келоидными и нормотрофическими рубцами (контроль). Кровь брали до лечения, на 5–7-е сутки менструального цикла. Результаты обработаны методами непараметрической статистики (U-критерий при $p < 0,05$) и представлены в виде Me (Q25–Q75). Корреляционные связи между гормонами определялись методом множественной регрессии при коэффициенте детерминации $R^2 > 0,7$.

Результаты. У всех пациенток с патологическими рубцами выявлено снижение уровня кортизола. Для гипертрофических рубцов характерно повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона, снижение концентрации эстрадиола и тестостерона. У пациенток с келоидами повышена концентрация гормона роста, снижен уровень пролактина, лютеинизирующего гормона. Регрессионный анализ показал, что при нормотрофических рубцах взаимозависимость гормонов выражена максимально, тогда как при патологических рубцах показатели гормонального профиля имеют 1–2 корреляции. При этом изменяются качественный состав и направленность взаимосвязей.

Заключение. Для патологического рубцевания характерно снижение уровня кортизола в крови, которое при келоидных рубцах более выражено в сочетании со сниженным пролактином. При гипертрофических рубцах выявлены ослабление гормональных взаимодействий и дисбаланс в системе половых гормонов, а при келоидных рубцах – высокая концентрация гормона роста и устойчивое взаимодействие стероидогенеза с ослабленной способностью к адаптации.

Ключевые слова: гипертрофические рубцы, келоидные рубцы, патологическое рубцевание

Для цитирования: Кобец М.В. Особенности эндокринного профиля при гипертрофических и келоидных рубцах кожи. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 25-33. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-25-33

FEATURES OF ENDOCRINE PROFILE IN HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS

Kobets M.V.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

ABSTRACT

Background. Given the role of hormones in the regulation of scar formation and remodeling processes, it is advisable to study the features of the hormonal profile in pathological scars. This can improve the efficiency of diagnosing the type of scar and can form a pathogenetic basis for the treatment of hypertrophic and keloid scars.

The aim. To identify the features of the hormonal profile in hypertrophic and keloid scars.

Materials and methods. The clinical state of the scars and the hormonal profile (10 hormones) were studied in 90 women with hypertrophic, keloid and normotrophic scars (control group). Blood was taken before treatment, on the 5th–7th day of the menstrual cycle. The results were processed by non-parametric statistics (U-test at $p < 0.05$) and presented as Me (Q25–Q75). Correlations between hormones were determined by the method of multiple regression at the determination coefficient $R^2 > 0.7$.

Results. A decrease in cortisol levels was registered in all patients with pathological scars. Patients with hypertrophic scars had an increase in the concentration of follicle-stimulating hormone, a decrease in the concentration of estradiol and testosterone. Patients with keloid scars had an increase in the concentration of growth hormone and a decrease in the levels of prolactin and luteinizing hormone. Regression analysis showed that in normotrophic scars, the interdependence of hormones is extremely intense, while in pathological scars, the hormonal profile indicators have 1–2 correlations. At the same time, we registered the change in the qualitative composition and the direction of interrelations.

Conclusion. Pathological scarring is characterized by a decrease in the blood cortisol level, which is more pronounced in keloid scars in combination with decreased level of prolactin. In hypertrophic scars, we revealed a weakening of hormonal interactions and an imbalance in the sex hormone system, and in keloid scars – a high concentration of growth hormone and a stable interaction of steroidogenesis with a weakened ability to adapt.

Key words: *hypertrophic scars, keloid scars, pathological scarring*

For citation: Kobets M.V. Features of endocrine profile in hypertrophic and keloid scars. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 25-33. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-25-33

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика гипертрофических и келоидных рубцов в настоящее время проводится на основании анамнеза, клинических параметров рубца и гистологического исследования. Тем не менее, до сих пор не исключены диагностические ошибки, что дезорганизует врачей при выборе метода лечения и сохраняет актуальность разработки дополнительных методов диагностики. Одним из подходов к решению этой проблемы может быть исследование системных факторов, участвующих в процессе рубцевания. Формирование кожного рубца представляет собой сложный процесс, состоящий из ряда перекрывающихся фаз, в котором аутокринная и паракринная регуляция реакций соединительной ткани управляется нейроиммуноэндокринной системой. Описаны различные состояния и расстройства эндокринной системы (стресс, подростковый период, приём анаболических гормонов спортсменами, беременность, гипертиреоз, нарушение ренин-ангиотензиновой системы при гипертонической болезни и др.), сопровождающие формирование гипертрофических и келоидных рубцов [1, 2]. Развитие этого направления исследований может дать новую информацию по ряду вопросов этиологии и патогенеза патологических рубцов, а также открывает возможность для выявления биомаркеров при диагностике типа рубца и создаёт основу для разработки профилактических мер рецидива рубца после лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление особенностей гормонального профиля при гипертрофических и келоидных рубцах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 женщин в возрасте 18–37 лет с рубцами кожи различной этиологии и локализации в области туловища и конечностей, из них 30 добровольцев с нормотрофическими рубцами (контрольная группа), 30 женщин с гипертрофическими рубцами и 30 – с келоидными. Давность образования рубцов составила 2–5 лет. Критериями исключения из исследования являлись наличие сахарного диабета, патологии эндокринных органов, инфекционных и онкологических заболеваний, отсутствие добровольного информированно-согласия на участие в исследовании.

Тип рубца диагностировался по данным анамнеза, клинических показателей Ванкуверской шкалы и гистологического исследования рубцовой ткани. По Ванкуверской шкале оценивались 5 показателей: васкуляризация, пигментация, плотность, высота и зуд [3]. Выраженность каждого призна-

ка описывалась с помощью баллов. Интегральная оценка клинических показателей рубца проводилась по общему показателю рубца (ОПР), который представляет собой сумму баллов показателей шкалы.

Для проведения сравнительного анализа гормонального профиля всем обследуемым назначалось исследование крови, взятой на 5–7-е сутки менструального цикла (фолликулярная фаза). Исследование включало определение концентрации свободного тироксина ($T4_{св.}$) тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гомона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл), соматотропного гормона (СТГ), кортизола (Крт), тестостерона (Тс), прогестерона (Пгс), эстрадиола (Эс) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (тест-наборы «Алькорбио», Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов сравнительного анализа осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me (Q25–Q75)$). Различия показателей в группах определялись с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляция признаков выявлялась с помощью регрессионного анализа и оценивалась как высокая при коэффициенте детерминации $R^2 > 0,7$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показателей гормонального фона проводился относительно показателей пациенток с нормотрофическими рубцами. У пациенток с патологическими рубцами выявлены статистически значимые отличия в содержании ряда гормонов, хотя они оставались в пределах референсных значений (кроме СТГ) (табл. 1). Для всех пациенток с патологическими рубцами отмечен сниженный уровень кортизола: при гипертрофических рубцах он снижен в 1,5 раза, при келоидных рубцах – в 1,8 раза. У пациенток с гипертрофическими рубцами повышена в 1,3 раза концентрация ФСГ, снижен в 1,5 раза уровень тестостерона и уменьшена концентрация эстрадиола. У пациенток с келоидами снижен уровень Прл в 1,3 раза, ЛГ – в 1,6 раза, а концентрация СТГ повышена в 1,9 раза и выходит за пределы референсных значений.

Методом многофакторного регрессионного анализа выявлена взаимосвязь статистически значимо изменённых гормонов друг с другом в каждой группе пациентов. Из представленных в таблице 2 данных видно, что у пациенток с нормотрофическими рубцами взаимозависимость гормонов выражена максимально, тогда как при патологических рубцах исследуемые гормоны имеют 1–2 корреляции. При этом изменяются качественный состав и направленность взаимосвязей, а у СТГ все отсутствуют корреляционные связи.

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И НОРМОТРОФИЧЕСКИХ РУБЦАХ КОЖИ У ЖЕНЩИН

Показатели крови, Ме (Q25–Q75)	Группы				p (U-критерий)
	Референсные значения	Группа 1: нормотрофические рубцы (n = 30)	Группа 2: гипертрофические рубцы (n = 30)	Группа 3: келоидные рубцы (n = 30)	
T4 _{св.} (пмоль/л)	7,8–14,4	14,6 (13,9–15,3)	14,2 (12,5–15,9)	14,9 (14,1–15,9)	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} = 0,07$
ТТГ (мкМе/мл)	0,4–4	1,5 (0,9–1,7)	1,5 (1,1–1,8)	1,5 (1,1–1,9)	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,8$
Пролактин (мкМе/мл)	70,8–566	392,4 (260,6–476,0)	328,1 (239,8–429,1)	304,9 (250–391,4)	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,4$
ЛГ (мМе/мл)	2,4–12,6	4,7 (3,1–6,0)	4,6 (3,3–5,2)	2,9 (2,2–3,8)	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,005$
СТГ (нг/мл)	0–8	0,84 (0,4–1,4)	0,9 (0,8–2,6)	1,6 (0,7–7,6)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,09$
ФСГ (мМе/мл)	3,5–12,5	5,1 (3,8–5,8)	6,4 (5,3–6,6)	5,4 (5,1–6,1)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,08$
Эстрадиол (мМе/мл)	0,01–0,6	0,3 (0,3–0,47)	0,3 (0,2–0,3)	0,3 (0,2–0,4)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} = 0,4$
Прогестерон (нмоль/л)	1,07–5,27	4,2 (2,6–5,2)	5 (3,2–5,9)	3,9 (3,1–4,8)	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,1$
Тестостерон (нмоль/л)	0,35–2,6	2,2 (1,6–2,8)	1,5 (1,0–1,7)	1,9 (1,7–2,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} < 0,001$
Кортизол (нмоль/л)	185–624	543,8 (433–661,1)	358,0 (288,6–453)	303,5 (238,3–386,1)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,03$

Примечание. Данные представлены в виде медианы с квартилями – Ме (Q25–Q75); сравнение данных проведено по U-критерию Манна – Уитни.

Полученные результаты демонстрируют отличительные особенности гормонального профиля при патологических рубцах в зависимости от типа рубца.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными данными общим для обеих групп с патологическими рубцами является снижение уровня кортизола, особенно при келоидных рубцах. Аналогичные данные получены и другими авторами [2]. Известно, что эффекты кортизола имеют дозозависимый характер. В низких концентрациях этот гормон необходим для обеспечения функциональной активности клеток, а в высоких концентрациях способен оказывать противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, а также тормозящее влияние на функции

фибробластов [4]. Исходя из этого, сниженный уровень кортизола может приводить к растормаживанию метаболической и синтетической активности фибробластов, создавая условия для формирования патологических рубцов. Это предположение убедительно подтверждается эффективностью лечения патологических рубцов с помощью внутриочаговых инъекций глюкокортикоидов [5].

Другие особенности гормонального фона, выявленные нами в каждой группе пациенток с патологическими рубцами, также могут иметь патогенетическое значение.

В группе с гипертрофическими рубцами чётко прослеживается согласованность изменений в системе синтеза половых гормонов. Так, снижение уровня тестостерона закономерно ведёт к снижению уровня эстрадиола, что в свою очередь вызывает повышение уровня ФСГ. При этом кон-

ТАБЛИЦА 2

УРАВНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ КАЖДОГО ГОРМОНА (ЗАВИСИМАЯ ПЕРЕМЕННАЯ) В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Зависимые переменные	Независимые переменные		
	Нормотрофические рубцы	Гипертрофические рубцы	Келоидные рубцы
Кортизол	$+124,2 \times \text{Тс} + 0,4 \times \text{Прл} - 180,1 \times \text{СТГ} + 770,3 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,96; p < 0,001$)	$+40,5 \times \text{ФСГ} + 87,6 \times \text{Тс}$ ($R^2 = 0,95; p < 0,001$)	$79,2 \times \text{Тс} + 24,4 \times \text{ФСГ}$ ($R^2 = 0,88; p < 0,001$)
Пролактин	$+40,4 \times \text{ЛГ} + 89,4 \times \text{СТГ} + 0,23 \times \text{Крт}$ ($R^2 = 0,95; p < 0,001$)	$+0,63 \times \text{Крт} + 351,7 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,84; p < 0,001$)	$+43,9 \times \text{ФСГ} + 33,2 \times \text{Тс}$ ($R^2 = 0,94; p < 0,001$)
ЛГ	$+0,009 \times \text{Прл} - 2,1 \times \text{СТГ} + 9 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,98; p < 0,001$)	$+0,7 \times \text{ФСГ}$ ($R^2 = 0,83; p < 0,001$)	$+0,2 \times \text{ФСГ} + 0,004 \times \text{Крт}$ ($R^2 = 0,81; p < 0,001$)
Тестостерон	$+0,004 \times \text{Крт}$ ($R^2 = 0,89; p < 0,001$)	$+0,003 \times \text{Крт} + 0,1 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,89; p < 0,001$)	$+0,004 \times \text{Крт} + 2,5 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,87; p < 0,001$)
ФСГ	$14,3 \times \text{Эс}$ ($R^2 = 0,87; p < 0,001$)	$+0,01 \times \text{Крт} + 0,3 \times \text{ЛГ}$ ($R^2 = 0,94; p < 0,001$)	$+0,002 \times \text{Прл} + 0,3 \times \text{ЛГ}$ ($R^2 = 0,93; p < 0,001$)
Эстрадиол	$+0,02 \times \text{ФСГ} + 0,2 \times \text{СТГ} + 0,02 \times \text{ЛГ}$ ($R^2 = 0,96; p < 0,001$)	$+0,05 \times \text{СТГ} + 0,0005 \times \text{Прл}$ ($R^2 = 0,82; p < 0,001$)	$+0,07 \times \text{Тс} + 0,02 \times \text{ФСГ}$ ($R^2 = 0,82; p < 0,001$)
СТГ	$+3,6 \times \text{Эс} - 0,1 \times \text{ЛГ} + 0,002 \times \text{Прл} - 0,001 \times \text{Крт} + 0,16 \times \text{Тс}$ ($R^2 = 0,92; p < 0,001$)	–	–

Примечание. Жирным шрифтом выделены уравнения множественной регрессии, в которых зависимые переменные изменены статистически значимо.

центрации указанных гормонов не соответствуют их уровню в контрольной группе в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла. Из этого следует, что нарушена продукция половых стероидов при сохранении регуляторных взаимодействий. Можно ожидать, что выявленные изменения препятствуют сдерживающему влиянию тестостерона на пролиферативную активность фибробластов [6], которая поддерживается эстрогенами [7] и способствует гипертрофии рубцовой ткани. Статистически значимых отличий в содержании других гормонов при гипертрофических рубцах не выявлено.

У пациенток с келоидными рубцами наиболее значительно изменён уровень СТГ, концентрация которого превышает верхнюю границу референсного значения. По общему признанию, этот анаболический гормон играет важную роль в процессе заживления ран и формирования рубца, действуя прямо и опосредованно через инсулиноподобный фактор роста (IGF-1, insulin like growth factor 1), который вырабатывается в печени и паракринно, клетками, участвующими в процессе заживления (тромбоцитами, макрофагами и фибробластами) [8]. СТГ стимулирует образование грануляционной ткани, увеличивает выработку коллагена и способствует эпителизации раны [9, 10], а IGF-1 участвует в регуляции пролиферации фибробластов [11] и в патологических рубцах может стимулировать выработку TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), усиливающего синтез внеклеточного матрикса [12]. Эти данные литературы дают основание считать повышение концентрации СТГ одним из факторов келоидогенеза.

Кроме указанных изменений, пациентки с келоидными рубцами имели сниженный уровень пролактина и ЛГ, что также может способствовать формированию келоидного рубца. Пролактин участвует в реакциях адаптации, активно противодействует катаболическим и иммуносупрессивным эффектам TGF- β , TNF- α и глюкокортикоидов [13]. Сочетание низкой концентрации пролактина и кортизола указывает на более выраженное ослабление адаптивных возможностей у пациенток с келоидами. Низкая концентрация ЛГ в крови может ослаблять основные эффекты этого гормона, которые не ограничиваются регуляцией секреции половых гормонов. Известно, что ЛГ стимулирует продукцию эйкозаноидов, матриксных металлопротеаз [14], которые, в свою очередь, повышают проницаемость сосудов, активность протеолиза и способствуют разрыхлению соединительной ткани. Соответственно, ослабление этих эффектов при низкой концентрации ЛГ в крови может привести к обезвоживанию и уплотнению рубцовой ткани, что характерно для келоидов.

Для обобщения полученных результатов для каждой группы пациенток составлены корреляционные схемы (рис. 1), которые объединяют полученные данные о статистически значимых изменениях показателей гормонального фона для каждого типа патологических рубцов и результаты регрессионного анализа.

В схеме при нормотрофических рубцах между показателями гормонального фона выявляется 20 корреляционных связей, из них 16 (80 %) прямых и 4 (20 %) обратных. Выявленные корреля-

ции являются преимущественно (90 %) двухсторонними, и лишь 2 (10 %) связи – односторонние. СТГ имеет наибольшее количество корреляционных связей (9), которые отражают его влияние на уровень кортизола, ЛГ, эстрадиола и пролактина и, одновременно, зависимость СТГ от этих же гормонов и тестостерона. Учитывая роль перечисленных гормонов в процессе рубцевания, эти взаимосвязи понятны и ожидаемы. Наиболее известны механизмы влияния кортизола и эстрадиола на уровень СТГ. В частности, ряд авторов отмечают подавление секреции СТГ хронически повышенным уровнем глюкокортикоидных гормонов [15], и наоборот, система СТГ – IGF-1 снижает повышенную концентрацию кортизола [16]. В свою очередь, эстрогены стимулируют секрецию СТГ путём уменьшения секреции IGF-1 в печени (по механизму обратной связи) [17], но при этом повышают экспрессию рецепторов к IGF-1 [18].

По 7 корреляционных связей имеют кортизол и эстрадиол, по 6 связей – у ЛГ и пролактина. Тестостерон и ФСГ взаимодействуют с другими гормонами менее тесно (2 и 3 связи соответственно). Все гормоны, кроме ФСГ, образуют 8 замкнутых

цепей взаимосвязей, что указывает на стабильность и сбалансированность гормональной системы у пациенток с нормотрофическими рубцами.

Гормональный профиль у пациенток с гипертрофическими рубцами характеризуется только 11 прямыми корреляционными связями, из них 8 (83 %) связей формируют 4 двусторонних, а остальные 3 (17%) представлены в виде односторонних связей. При этом сохраняются лишь 4 взаимосвязи (Крт – Тс, Прл – Крт, Тс – Крт, СТГ – Эс), характерные для контрольной группы. Уменьшение числа взаимосвязей с 20 (в контрольной группе) до 11 свидетельствует о том, что все гормоны у пациенток с гипертрофическими рубцами в меньшей степени взаимодействуют друг с другом. В частности СТГ, который при нормотрофических рубцах играет ведущую роль в эндокринном балансе, при гипертрофических рубцах теряет своё значение, утрачивая 8 корреляционных связей из 9 и сохраняя связь только с эстрадиолом. Ведущую позицию по количеству взаимосвязей при гипертрофических рубцах занимает кортизол (5 связей), но его взаимодействия перестраиваются: сохраняются только взаимозависимость кор-

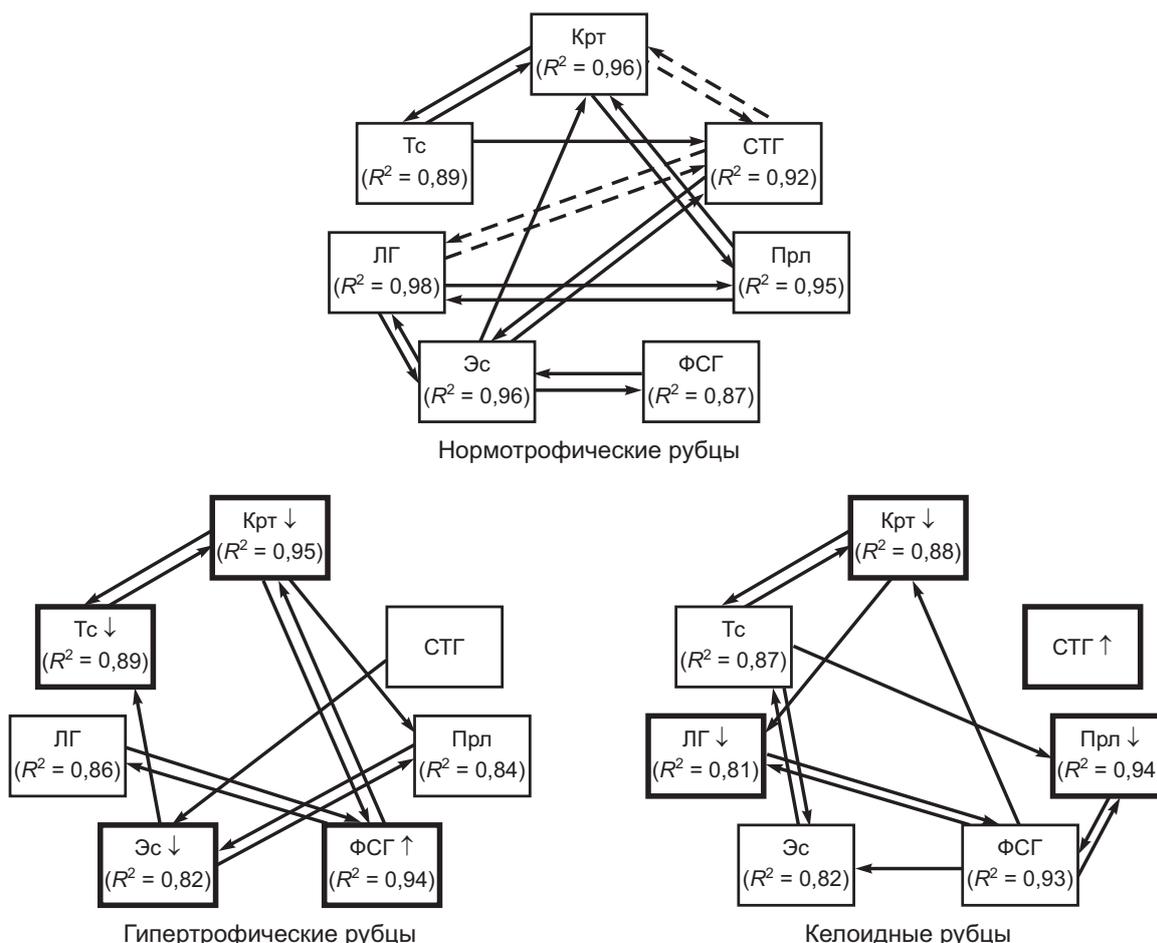


РИС. 1. Интегративные схемы корреляционных связей элементов гормонального профиля в группах пациентов с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами: сплошная стрелка – прямая связь; пунктирная стрелка – обратная связь; в утолщённую рамку заключены показатели, изменённые статистически значимо, с обозначением их повышения (↑) или понижения (↓) и коэффициентом детерминации R^2

тизол – тестостерон и влияние кортизола на пролактин. Появилась взаимозависимость кортизола и ФСГ, а также эстрадиола и пролактина. Заслуживает внимания возникновение взаимозависимостей кортизол – ФСГ и ФСГ – ЛГ, которые сформировались на фоне сниженного уровня кортизола и отражают известную обратную связь гормонов стресса с секрецией гонадотропинов [19]. При этом отсутствует взаимосвязь между гонадотропинами и половыми стероидами, которые заключены в замкнутую цепь взаимосвязей с кортизолом и пролактином. Эти факты указывают на дисбаланс в системе стероидогенеза, при котором ведущая регуляторная роль смещается в сторону кортизола.

Проведенный анализ констатирует уменьшение количества взаимосвязей и их замкнутых цепей, изменение коррелирующих пар, утрату ведущей роли СТГ в объединении гормональных взаимодействий, переключение регуляторных влияний в системе половых стероидов с гонадотропинов на кортизол. Эти изменения демонстрируют ослабление устойчивости и сбалансированности эндокринной системы при гипертрофических рубцах.

В группе с келоидными рубцами имеется 12 прямых взаимосвязей. Из них только 3 (23 %) корреляционных связи аналогичны связям при нормотрофических рубцах (Крт – Тс, Тс – Крт, Эс – ФСГ), 4 (31 %) взаимосвязи совпадают с корреляциями при гипертрофических рубцах (Крт – ФСГ, ЛГ – ФСГ, Тс – Эс, ФСГ – ЛГ), а остальные корреляционные пары (46 %) изменились. По сравнению с нормотрофическими рубцами, количество двухсторонних связей сократилось с 8 до 4, а количество односторонних связей увеличилось с 2 до 5. Все показатели взаимодействуют друг с другом в меньшей степени, как и в группе с гипертрофическими рубцами. Так, например, пролактин, ЛГ и эстрадиол имеют по 3 связи.

Особого внимания заслуживает СТГ, который при нормотрофических рубцах имеет наибольшее количество взаимосвязей, а при келоидных рубцах, несмотря на высокую концентрацию СТГ, утрачивает все связи с другими гормонами. Возможно, именно это обстоятельство способствует росту уровня СТГ в крови при келоидных рубцах.

Кроме того, во взаимодействии гормонов при келоидных рубцах привлекает внимание существенное повышение роли ФСГ, который взаимодействует с 4 гормонами (из 7), а в контроле – только с эстрадиолом. Более того, этот гормон является общим звеном для двух замкнутых цепей и цепи взаимодействий стероидных гормонов. В замкнутой цепи взаимосвязей «ЛГ = ФСГ – Крт – ЛГ» корреляционные связи ФСГ направлены на сниженные уровни кортизола и ЛГ. Во второй замкнутой цепи «Прл = ФСГ – Эс = Тс – Прл» корреляция ФСГ с эстрогенами сохраняется (как в контроле), но без обратной связи, и возникает взаимодействие с низким уровнем пролактина. Следует

отметить, что не выявлена корреляционная связь (ни причинная, ни ассоциативная) между низким уровнем кортизола и пролактина, поэтому можно предположить, что причины уменьшения их уровня в исследуемой группе имеют разную природу. Вместе с тем при анализе взаимодействия гормонов в указанных замкнутых цепях и цепи взаимодействий «Крт – Тс – Эс – ФСГ – Крт – Тс – Эс» можно видеть, что ФСГ объединяет систему половых гормонов с ослабленной адаптационной системой (низкие уровни Крт и Прл).

Таким образом, при келоидных рубцах уменьшается количество корреляционных взаимодействий между гормонами, в том числе число замкнутых цепей взаимосвязей (с 8 до 2), отмечается отсутствие регуляторных и ассоциативных связей СТГ и переключение их на ФСГ и кортизол, регистрируется более значительное ослабление адаптационной системы и тесное взаимодействие с ней гонадотропинов. В целом схема корреляционных связей при келоидных рубцах указывает на разбалансированность эндокринной системы, которая, тем не менее, более устойчива, чем при гипертрофических рубцах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты дают основание считать, что для патологических рубцов характерно ослабление адаптационных реакций из-за низкого уровня кортизола, которое при келоидных рубцах усиливается низким уровнем пролактина. На этом фоне при гипертрофических рубцах выявлен дисбаланс в системе половых гормонов, ослабление гормональных взаимодействий и функциональной устойчивости эндокринной системы. При келоидных рубцах эндокринная система характеризуется высокой концентрацией гормона роста, обладающего анаболическим действием, а также устойчивым взаимодействием стероидогенеза с ослабленной способностью к адаптации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang C, Ogawa R. Systemic factors that shape cutaneous pathological scarring. *FASEB J.* 2020; 34(10): 13171-13184. doi: 10.1096/fj.202001157R
2. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В. *Келоидные рубцы: этиология, клиническая, морфологическая, физикальная диагностика и лечение СВЧ-криогенным методом.* М.; 2003. [Shafranov VV, Borkhunova EN, Taganov AV. *Keloid scars: Etiology, clinical, morphological, physical diagnostics and treatment with microwave cryogenic method.* Moscow; 2003. (In Russ.)].
3. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: An administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil.* 1995; 16(5): 535-538. doi: 10.1097/00004630-199509000-00013

4. Комисаренко В.П., Минченко А.Г., Тронько Н.Д. *Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов*. Киев: Здоровье; 1986. [Komisarenko VP, Minchenko AG, Tron'ko ND. *Molecular mechanisms of steroid hormone effects*. Kiev: Zdorovyе; 1986. (In Russ.)].
5. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: Preclinical and clinical studies. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(4): 719-730. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.022
6. Gilliver SC, Ashworth JJ, Mills SJ, Hardman MJ, Ashcroft GS. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. *J Cell Sci*. 2006; 119(Pt 4): 722-732. doi: 10.1242/jcs.02786
7. Horng HC, Chang WH, Yeh CC, Huang BS, Chang CP, Chen YJ, et al. Estrogen effects on wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11): 2325. doi: 10.3390/ijms18112325
8. Scacchi M, Valassi E, Pincelli AI, Fatti LM, Pecori Giraldi F, Ascoli P, et al. Increased lipid peroxidation in adult GH-deficient patients: Effects of short-term GH administration. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(10): 899-904. doi: 10.1007/BF03349194
9. Messias de Lima CF, de Araujo Vieira LF, de Carvalho Wanderley LA, de Souza Ferro JN, Smaniotto S. Topical growth hormone accelerates wound healing in mice. *Wounds*. 2017; 29(12): 387-392.
10. Thorey IS, Hinz B, Hoeflich A, Kaesler S, Bugnon P, Elmlinger M, et al. Transgenic mice reveal novel activities of growth hormone in wound repair, angiogenesis, and myofibroblast differentiation. *J Biol Chem*. 2004; 279(25): 26674-26684. doi: 10.1074/jbc.M311467200
11. Lee YR, Oshita Y, Tsuboi R, Ogawa H. Combination of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding pro-

tein-1 promotes fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Endocrinology*. 1996; 137(12): 5278-5283. doi: 10.1210/endo.137.12.8940346

12. Hu ZC, Tang B, Guo D, Zhang J, Liang YY, Ma D, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in keloid and hypertrophic scar. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(7): 822-828. doi: 10.1111/ced.12407

13. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-induced hyperprolactinemia: Pathophysiology and clinical approach. *Obstet Gynecol Int*. 2018; 2018: 9253083. doi: 10.1155/2018/9253083

14. Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation: Parallels with inflammatory processes. *Endocr Rev*. 2019; 40(2): 369-416. doi: 10.1210/er.2018-00075

15. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9(5): 265-276. doi: 10.1038/nrendo.2013.5

16. Agha A, Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(4): 459-465. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02763.x

17. Cook DM. Growth hormone and estrogen: A clinician's approach. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(Suppl 4): 1273-1276.

18. Sun L, Gao Z, Luo L, Tan H, Zhang G. Estrogen affects cell growth and IGF-1 receptor expression in renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5873-5878. doi: 10.2147/OTT.S172149

19. Brownlee KK, Moore AW, Hackney AC. Relationship between circulating cortisol and testosterone: Influence of physical exercise. *J Sports Sci Med*. 2005; 4(1): 76-83.

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациентов на участие в исследовании, анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 20.06.2019).

Конфликт интересов

Автор декларирует 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 авторе

Кобец Максим Владимирович – аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7759-1078

Для переписки

Кобец Максим Владимирович, kobetsmv@gmail.com

Получена 05.12.2022
Принята 12.01.2023
Опубликована 27.03.2023

Informed consent for publication

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

Ethics approval

The study was approved by the Ethics Committee of Irkutsk State Medical University (protocol No. 2 d.d. 20.06.2019).

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 author

Maksim V. Kobets – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7759-1078

Corresponding author

Maksim V. Kobets, kobetsmv@gmail.com

Received 05.12.2022
Accepted 12.01.2023
Published 27.03.2023

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПОНТИННОГО МИЕЛИНОЛИЗА НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Васильев Ю.Н. ¹, Манжеева Т.А. ², Голинько Е.Е. ³, Быков Ю.Н. ¹

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

² ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО», Иркутск, Россия

³ ОГБУЗ «Чунская районная больница», пос. Чунский, Иркутская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Центральный понтинный миелинолиз – заболевание, характеризующееся острой гибелью клеток миелиновых оболочек в центральной части варолиева моста при сохранении структурного состава нейронов. Слово «понтинный» указывает на область моста мозга (pons – варолиев мост, область мозга), а «миелинолиз» обозначает процесс разрушения миелина нервных клеток моста. Гибели клеток мозга при данной патологии способствуют нарушение электролитного баланса и резкое изменение осмотического давления. Центральный понтинный миелинолиз часто развивается у пациентов, страдающих алкоголизмом, нарушением питания, онкологическими заболеваниями, инфекциями и другими состояниями, резко нарушающими электролитный баланс организма. Целью данной работы является описание клинического случая, спровоцированного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, утяжелившей течение заболевания. Неблагоприятному исходу также способствовали несвоевременное проведение нейровизуализации и позднее обращение за медицинской помощью. В результате анализа данного случая сделан вывод о необходимости клинической настороженности на предмет понтинного миелинолиза и применения необходимых диагностических мероприятий (нейровизуализационные методы, исследование метаболических маркеров). Ранее это редкое заболевание с неблагоприятным исходом не описывалось в корреляционной связи с коронавирусной инфекцией. Ранняя постановка диагноза и назначение адекватной терапии способствуют ограничению или предотвращению осложнений болезни.

Ключевые слова: понтинный миелинолиз, коронавирусная инфекция, нейровизуализация

Для цитирования: Васильев Ю.Н., Манжеева Т.А., Голинько Е.Е., Быков Ю.Н. Клинический случай центрального понтинного миелинолиза на фоне перенесённой новой коронавирусной инфекции. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 33-39. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-33-39

A CLINICAL CASE OF CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS AGAINST THE BACKGROUND OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Vasyliiev Yu.N. ¹, Manzheeva T.A. ², Golinko E.E. ³, Bykov Yu.N. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Medical Unit of Irkutsk Aviation Plant, Irkutsk, Russia

³ Chunsky District Hospital, Chunsky settlement, Irkutsk region, Russia

ABSTRACT

Central pontine myelinolysis is a disease characterized by acute death of myelin sheaths cells in the central part of the pontine pons while maintaining the structural composition of neurons. The word “pontine” indicates the region of the bridge of the brain (*pons* – pons, region of the brain), and “myelinolysis” refers to the process of destruction of the myelin of the nerve cells of the bridge. The death of brain cells in this pathology is facilitated by an electrolyte imbalance and a sharp change in oncotic pressure. Central pontine myelinolysis often develops in patients suffering from alcoholism, malnutrition, cancer, infections, and other conditions that dramatically disrupt the electrolyte balance of the body. The purpose of this work is to describe a clinical case provoked by a new coronavirus infection COVID-19, which aggravated the course of the disease. The untimely neuroimaging and late seeking medical help also contributed to the poor outcome. As a result of the analysis of this case, a conclusion was made about the need for clinical alertness of pontine myelinolysis and the use of the necessary diagnostic measures, such as neuroimaging methods and the study of metabolic markers. Previously, this rare disease with a poor outcome has not been described in a correlation with coronavirus infection. In connection with the diagnosis established in the early stages and the therapy prescribed in accordance with it, it is possible to limit or prevent the complications of the disease.

Key words: *pontine myelinolysis, coronavirus infection, neuroimaging*

For citation: Vasyliiev Yu.N., Manzheeva T.A., Golinko E.E., Bykov Yu.N. A clinical case of central pontine myelinolysis against the background of a new coronavirus infection. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 33-39. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-33-39

ВВЕДЕНИЕ

Этиология центрального понтинного миелолиза до сих пор не изучена. В основе гибели клеток лежат нарушение электролитного баланса и резкое колебание осмотического давления в клетках. Чаще причиной миелолиза являются алкоголизм и нарушение питания [1, 2]. По данным статистики ВОЗ, процентное соотношение пациентов с миелолизом, страдающих хроническим алкоголизмом, составляет 60 % от всех заболевших. Длительное голодание, в том числе жёсткая диета, способствует быстрому ограничению поступления минеральных веществ, что приводит к резкому снижению электролитов в крови. В последнее время болезнь часто связывают с излишней коррекцией гипонатриемии, а также с длительным бесконтрольным приёмом мочегонных препаратов, т. к. учащённое мочеиспускание способствует вымыванию из организма калия и натрия [3, 4]. Причиной заболевания могут быть травмы и ожоги с большой площадью поражения. В этом случае происходит ярко выраженная интоксикация организма, что вызывает активизацию работы печени и почек. Резко нарушается электролитный баланс, что приводит к гибели миелиновых оболочек клеток головного мозга. Онкологические поражения центральной нервной системы, амилоидоз, лейкемии, инфекции, осложнения гемодиализа, рвота беременных и другие заболевания способны привести к развитию понтинного миелолиза [5, 6]. В этом случае центральный понтинный миелолиз становится осложнением основного заболевания.

Симптоматика. Центральный понтинный миелолиз начинается практически так же, как и любое мультифокальное поражение центральной нервной системы. У пациента отмечаются слабость и онемение в конечностях, затруднение речи, нарушение координации движений. В некоторых случаях отмечается полное отсутствие неврологических симптомов. Особенно часто это случается у пациентов молодого возраста. Они жалуются на сильные боли в животе, тошноту, постоянную рвоту, не приносящую облегчения. В такой ситуации высока вероятность неправильной постановки диагноза и отсутствия своевременного лечения, что может привести к непоправимым последствиям. По мере ухудшения состояния появляются судороги, которые могут перейти в эпилептический статус. Нарушается глотание, развивается паралич конечностей, мышцы приходят в спастический гипертонус, отмечается мелкокоразмашистый тремор. Пациенты не реагируют на происходящее вокруг, не вступают в контакт. Осмотр больного затруднён из-за повышенного тонуса, приводящего к сильнейшему напряжению мышц спины, шеи, рта. В наиболее тяжёлых ситуациях возможно появление галлюцинаций. Центральный понтинный ми-

елолиз коварен так называемым светлым промежутком. Он наступает через 2–3 дня после начала терапии. Сознание пациента восстанавливается, постепенно проходят все неврологические симптомы, мышцы расслабляются, полностью проходят судороги. Затем в течение 2–3 суток развиваются сильнейшие эпилептические припадки, и пациент впадает в кому, которая в 80 % случаев заканчивается летальным исходом.

Диагностика. Довольно долгое время прижизненная постановка правильного диагноза при миелолизе была практически невозможна. Заключение ставилось на основании посмертной гистологии головного мозга. Большой рывок в изучении данной болезни произошёл благодаря нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)). Также проведённое вовремя определение маркеров метаболической дисфункции, в частности электролитного баланса, помогает в диагностическом алгоритме [7].

Лечение. Первоначальная терапия миелолиза направлена в первую очередь на восстановление водно-электролитного баланса с помощью гипертонических растворов [8]. После восстановления электролитного баланса крови пациенту необходимо симптоматическое лечение. При частых эпилептических припадках необходима противосудорожная терапия, в случае бульбарного синдрома (нарушение глотания) — зондовое кормление. Из-за того, что к развитию болезни может привести не только электролитный дисбаланс, но и истощение организма, необходимо насыщение организма питательными веществами. Это достигается путём введения поливитаминовых препаратов с преобладанием витаминов группы В. В некоторых случаях хорошо помогают глюкокортикостероиды. Но это лечение строго индивидуально и зависит от тяжести состояния и основных вариантов проявления болезни. В наиболее тяжёлых случаях, когда пациент находится в состоянии комы, проводится искусственная вентиляция лёгких с интубацией трахеи.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Л., 29 лет, работает в сфере обслуживания автотранспорта, проживает с родителями. Анамнез заболевания: со слов отца больного, заболел 30.06.2021, появились головные боли, стал хуже принимать пищу, появилась рвота, в связи с чем несколько раз вызывали скорую помощь, не госпитализировали, рекомендовали дообследование на COVID-19. 13.07.2021 потерял сознание, возник эпилептический приступ. Экстренно доставлен в дежурный стационар ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1». Диагноз острого нарушения мозгового кровообращения исклю-

чѐн (проведена МСКТ); направлен, согласно схеме маршрутизации, в неврологическое отделение ЧУ «Медико-санитарная часть № 36» г. Ангарска. 13.07.2021 получен положительный результат полимеразной цепной реакции на COVID-19. 14.07.2021 переведѐн в инфекционное отделение ОГАУЗ «Ангарская городская больница скорой медицинской помощи», где находился с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести. Осложнение: 2-сторонняя интерстициальная полисегментарная пневмония, вызванная SARS CoV-2, средней степени тяжести. Сопутствующий диагноз: острая инфекционно-токсическая демиелинизирующая энцефалопатия с поражением ствола мозга, левой височной доли (по описанию МРТ, снимков не представлено). Глубокий квадрипарез смешанного генеза. Эпилептиформный синдром в виде генерализованных тонико-клонических судорожных приступов. Дистонически-гиперкинетический синдром по типу торсионной дистонии. Сенсомоторная афазия. Полинейропатия критических состояний. Псевдомембранозный колит неуточнѐнный. Инфекция мочевыводящих путей неуточнѐнная. 02.09.2021 переводится в неврологическое отделение палаты интенсивной терапии и реанимации «Медсанчасти ИАПО» с диагнозом: Энцефалопалинейропатия сочетанного генеза (демиелинизирующая, токсико-дисметаболическая, гипоксическая) с поражением ствола мозга, левой и правой височной доли. Выраженный квадрипарез смешанного характера, больше справа, сгибательные контрактуры суставов рук и ног, сенсомоторная афазия. Эпилептиформный синдром в виде генерализованных тонико-клонических приступов, торсионной дистонии. Сопутствующий диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19. Осложнение: внебольничная 2-сторонняя пневмония средней степени тяжести вирусно-бактериальной (*Pseudomonas aeruginosa*) этиологии. Анемия сочетанного генеза (железодефицитная, алиментарная, фолиевоедефицитная, на фоне перенесѐнных инфекций). Дефицит витамина D. Гипопротеинемия. Гипоальбуминемия. Кахексия с индексом массы тела менее 18 кг/м². Хронический пиелонефрит, латентное течение, обострение. Множественные пролежни. Объективный статус на момент осмотра: общее состояние пациента тяжѐлое. Уровень угнетения сознания по шкале комы Глазго – сопор 7 баллов (E-4, V-трахеостома M-4). Зрачки равные, фотореакция живая, конъюнктивальный и роговичный рефлекс сохранены, взгляд не фиксирует, за предметом не следит. Поза «эмбриона». Сгибательные контрактуры рук и ног. Конечности тѐплые на ощупь. Признаков нарушения периферической микроциркуляции нет; проба Гведела 2,5 с. Подкожножировой слой развит недостаточно, толщина кожной складки менее 0,5 см. Трофические нарушения в виде пролежней на нижних конечностях в об-

ласти гребней подвздошных костей, крестца, пяток, наружных и внутренних лодыжек, обработаны. Температура тела 37,2 °С. Дыхание самостоятельное, через трахеостому. Респираторная терапия методом постоянной инсуффляции увлажнѐнной и подогретой кислородно-воздушной смеси с потоком 8 л/мин через термовлагообменный бактериовирусный фильтр. Аускультативно в лёгких жестковатое дыхание, ослаблено в задненижних и боковых отделах, больше слева; там же выслушиваются сухие и проводные хрипы. Частота дыхательных движений 24 в минуту, сатурация 94 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 94/65 мм рт. ст. Язык влажный. Зондовое кормление усваивает. Живот при пальпации мягкий, не вздут, выслушивается перистальтика. Мочейспускание по уретральному катетеру, моча жѐлтого цвета.

Неврологический статус: менингеальные знаки – ригидность мышц затылка. Черепно-мозговые нервы: глазные щели равны. Выраженная тетраплегия смешанного характера, больше справа, сгибательные контрактуры суставов рук и ног, торсионная дистония, латероколлис вправо, III степени. Рефлексы с рук резко снижены, равные. Рефлексы коленные и ахилловы отсутствуют, с двух сторон. Болевую чувствительность оценить затруднительно. Патологических стопных знаков на момент осмотра нет.

Обследование показало следующие данные. Общий анализ крови – лейкоцитоз, высокая скорость оседания эритроцитов. Общий анализ мочи – лейкоцитоз, эритроцитоз. Кислотно-щелочное состояние: pH 7,3; калий 3,4 ммоль/л; натрий 134 ммоль/л; кальций 1,02 ммоль/л; хлор 106 ммоль/л. Биохимический анализ крови: билирубин 5,1 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза 19 Ед/л; аспартатаминотрансфераза 37 Ед/л; общий белок 53 г/л; альбумин 28 г/л; креатинин 35,5 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 160 мл/мин; железо 3,09 мкмоль/л; фолиевая кислота 2,04 нг/мл; тиреотропный гормон 2,7 мкМЕ/мл; тироксин 17,67 ммоль/л; ферритин 371,20 мг/мл; витамин B12 1093 мг/мл; витамин D3 16,47 мг/мл. Исследование спинномозговой жидкости: белок 0,23 г/л; цитоз 10/3. Анализ крови на нейротропные инфекции: токсоплазма IgG иммунный 29,70 МЕ/мл, IgM 0,09 МЕ/мл отрицательный; цитомегаловирус IgG 26,50 МЕ/мл положительный, IgM 0,43 МЕ/мл отрицательный; краснуха IgG 52,60 МЕ/мл положительный, IgM 0,43 МЕ/мл отрицательный. Мазок из носа и ротоглотки на COVID-19 – положительный. Электрокардиограмма в динамике – выраженная синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 110–130 уд./мин. Эхокардиография от 19.08.2021: диастолическая дисфункция левого желудочка на фоне тахикардии, фракция выброса 68 %. Ультразвуковое исследование органов брюшной по-

лости и почек: нарушение состава желчи (взвесь в желчном пузыре), небольшая пиелозктазия справа. МРТ головного мозга: признаки демиелинизирующего поражения ствола и базальных ядер билатерально, очага в левой височной доле (и, возможно, в правой височной доле), кисты в области базальных ядер слева (последствия лакунарного инсульта), незамкнутого Виллизиева круга, гипоплазии правой позвоночной артерии. Процесс в стволе и базальных ядрах – центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз, вероятнее всего, имеет токсико-дисметаболический генез. Поражение височных долей обусловлено мезиальным темпоральным склерозом (острая стадия). МСКТ органов грудной клетки в динамике: картина двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии в фазе обратного развития, вероятного (застойного) характера, низкая вероятность COVID-19.

Проводимое лечение: пациент находится в палате интенсивной терапии и реанимации; зондовое питание – свежемороженая плазма 290,0 + 300,0 мл; в/в капельно раствор Enoxaparin sodium 0,4 × 1 раз в день; р-р Citicoline 1000 мг × 1 раз в день в/в; р-р Inosine + Meglumine + Methionine + Nicotinamide + Succinic acid в/в капельно 500,0 + KCl 7,5 % – 30,0; Omeprazole 20 мг × 2 раза в день; Paroxetine 10 мг × 1 раз в день; Valproic acid 500 мг × 3 раза в день; Baclofen 5 мг × 3 раза в день; Ambroxol 30 мг × 3 раза в день; раствор Dexamethasone 10 мг в/в по схеме; Ivabradine 7,5 мг × 2 раза в день; раствор Amino acids for parenteral nutrition 500,0 + Dextrose 5 % 250,0 в/в капельно; раствор Meropenem 1,0 × 3 раза в день в/в капельно; Azithromycin 500 мг в/в капельно; гемотрансфузия эритроцитарной массы; Iron (III) hydroxide polymaltosate 2,0 в/м; Ambroxol 2 мл × 3 раза в день; sol. Albumini 20 % – 100 мл в/в капельно; Amantadine 500 мг в/в капельно с переводом на таблетки 100 мг × 2 раза в день; раствор Deproteinized hemoderivate of calves 10 + sol. Natrii Chloridi 0,9 % – 5 мл в/в капельно; Iridacrine 10 мг × 2 раза в день; раствор Cerebrolysin 10,0 в/в капельно; Meldonium 5,0 мл на физ. растворе 5,0 в/в, профилактика пролежней; ЛФК; лечение положением.

На фоне проводимого лечения отмечена некоторая положительная динамика: уровень угнетения сознания – оглушение; шкала комы Глазго – 13–14 баллов (E2M3V4R4, V-трахеостома M-4). На своё имя, на звуковые сигналы стал открывать глаза и поворачивать глазные яблоки в сторону звука. Контакт доступен ограниченно. Реагирует на осмотр: при просьбе закрыть глаза выполняет команду; при попытке высунуть язык пытается приоткрыть рот; на простые вопросы по типу «да/нет» отвечает морганием и закрытием глаз; эмоциональная реакция мимики лица в виде плача при длительной беседе. Появилась вегетативная лабильность в виде гипергидроза кожи волоси-

стой части головы, сохранялся тризм жевательных мышц. Дыхание самостоятельное через трахеостому, проводится во все отделы лёгких с респираторной терапией методом постоянной инсуффляции увлажнённой и подогретой кислородно-воздушной смеси с потоком 5 л/мин. Сохраняются множественные пролежни. Частота дыхательных движений 18/мин, сатурация кислорода 96 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 105/68 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 88/мин. Зондовое кормление. Неврологический статус (в динамике): ригидность мышц затылка. Мидриаз. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый, назолабиальный. Поза эмбриона, синдром «изоляции». Выраженная тетраплегия смешанного генеза, больше справа, стигабельные контрактуры суставов рук и ног, торсионная дистония, латероколлис вправо. Рефлексы с рук резко снижены, равные. Рефлексы коленные и ахилловы отсутствуют с двух сторон. Чувствительность оценить затруднительно. Патологических стопных знаков на момент осмотра нет.

За время лечения в неврологическом отделении в данной ситуации, учитывая тяжесть состояния пациента, особенности течения, неврологическую картину заболевания, были запрошены первичные медицинские документы, приглашены родственники пациента, проведены консилиумы врачей с привлечением главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Иркутской области – невролога, инфекциониста, врача по паллиативной медицинской помощи. Учитывая стойкие значительно выраженные нарушения нейромышечных, скелетных, стато-динамических функций, стойкие нарушения речевых функций, нарушения пищеварительной, дыхательной, мочевыделительной систем, выраженную белково-энергетическую недостаточность, множественные трофические нарушения, пациенту присвоена первая (I) группа инвалидности.

В связи с невозможностью дальнейшего ухода пациент был переведён в ОГБУЗ «Иркутская городская больница № 7» (хоспис). Пациент Л. умер 08.10.2021.

ОБСУЖДЕНИЕ

Центральный понтинный миелинолиз – это гетерогенное, с неврологической точки зрения, заболевание с разнообразным прогнозом. Течение данного заболевания может варьировать от асимптоматического до фатального быстро прогрессирующего варианта. Однако было показано, что даже при синдроме «запертого человека» возможен частичный, а иногда даже и полный, регресс неврологической симптоматики. Считается, что прогноз заболевания не связан с выраженностью клинических симптомов и изменениями, выявленными

ми при нейровизуализирующих исследованиях, и определяется выраженностью электролитных нарушений. Причинами летального исхода при центральном понтинном миелинолизе являются присоединение инфекционного процесса или тромбозомболические осложнения [1, 9].

В ранее описанных в литературе случаях возникновения центрального понтинного миелинолиза на фоне новой короновирусной инфекции COVID-19 отмечают выраженные изменения электролитного баланса (гипонатриемия и гипокалиемия) [9]. Подчеркивается, что гипокалиемия имеет решающее значение в развитии гибели клеток миелиновых оболочек головного мозга. Авторы отмечают, что у пациентов с низкими уровнями калия и натрия в сыворотке крови для снижения риска развития центрального понтинного миелинолиза в первую очередь следует корректировать гипокалиемию [10].

Причём гипокалиемия достаточно часто выявляется при обследовании у пациентов с COVID-19 [4]. Считается, что низкий уровень калия при короновирусной инфекции связан с развитием вторичного гиперальдостеронизма, вызванного увеличением концентрации ангиотензина II. Повышение уровня последнего индуцировано вирусом SARS-CoV-2, который снижает экспрессию рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [10].

Установлено, что симптомы осмотической демиелинизации связаны с быстрой коррекцией электролитных нарушений и выявляются через несколько дней после их коррекции [11].

В представленной клинической ситуации высока вероятность неправильной постановки диагноза и отсутствия своевременного лечения, что, в свою очередь, могло привести к непоправимым последствиям. В связи с этим можно сделать вывод о диагностической настороженности в отношении данной патологии и своевременном обследовании. Как видно из данного клинического случая, несвоевременность обследования и перенесённая инфекция могли спровоцировать тяжесть развития данного заболевания [4]. На исход могли повлиять такие факторы, как позднее обращение за медицинской помощью, несвоевременное проведение нейровизуализации [6]. С развитием магниторезонансной и компьютерной томографии появилась возможность вовремя выявлять причину тяжёлого состояния пациента. С помощью такого обследования можно определить основные очаги повреждения. Не менее информативным является и лабораторное исследование крови. Особенно важным является определение количественного содержания электролитов [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённый клинический случай показывает, что при поступлении больного с подозрением

на центральный понтинный миелинолиз в первую очередь должен проводиться контроль уровня электролитов сыворотки крови, а также нейровизуализирующие методы обследования. В связи с установленным в ранние сроки диагнозом и назначенной в соответствии с ним терапией возможно ограничение или предотвращение осложнений болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дамулин И., Струценко А., Быченко В. Центральные понтинный миелинолиз. *Журнал «Врач»*. 2018; (1): 29-32. [Damulin I, Strutsenko A, Bychenko V. Central pontine myelinolysis. *Vrach*. 2018; (1): 29-32. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-01-07
2. Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: Historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis*. 2010; (25): 97-106. doi: 10.1007/s11011-010-9175-0
3. Усова Н.Н., Лемешков Л.А., Латышева В.Я., Галиновская Н.В., Курман В.Я., Скачков А.В. Случай центрального понтинного миелинолиза у молодой женщины на фоне острого панкреатита. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016; (2): 87-90. [Usova NN, Lemeshkov LA, Latysheva VY, Galinovskaya NV, Kurman VI, Skachkov AV. A case of central pontine poliomyelitis in a young woman with acute pancreatitis. *Health and Ecology Issues*. 2016; (1): 87-90. (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.2016-13-1-20
4. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
5. Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Мухин В.В. Энцефалопатия Вернике, центральный понтинный миелинолиз и полиневропатия у больных с неукротимой рвотой беременных. *Неврологический журнал*. 2016; 21(3): 131-141. [Grigoryeva VN, Guzanova EV, Mukhin VV. Wernicke's encephalopathy, central pontine myelinolysis and polyneuropathy in the patients with intractable vomiting of pregnant (hyperemesis gravidarum). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2016; 21(3): 131-141. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-131-141
6. Шмидт ТЕ. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. *Неврологический журнал*. 2016; 21(5): 252-264. [Shmidt TE. Rare demyelinating diseases of central nervous system. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2016; 21(5): 252-264. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264
7. Lambeck J, Hieber M, DreYing A, Niesen WD. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116(35-36): 600-606. doi: 10.3238/arztebl.2019.0600
8. Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Ковалева Э.А., Желев И.Г., Степанов В.Н., Шахпазов С.Ж. и др. Осмотический демиелинизирующий синдром. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020; 9(1): 159-166. [Ramazanov GR,

Shevchenko EV, Kovaleva EA, Zhelev IG, Stepanov VN, Shakhpazov SZ, et al. Osmotic demyelinating syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020; 9(1): 159-166. (In Russ.]. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-159-166

9. Воскресенская ОН, Коваленко АА, Надбитова ЕБ, Гринюк ВВ, Климанов АВ, Шор ЮМ. Центральный понтинный миелолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(2): 91-96. [Voskresenskaya ON, Kovalenko AA, Nadbitova EB, Grinyuk VV, Klimanov AV, Shor YuM. Central pontine

myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13(2): 91-96. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96

10. Titus G, Vazi L, Sabela T, Chothia MY. Central pontine myelinolysis: Not just a low sodium issue. *African Journal of Nephrology*. 2020; 23(1): 169-171. DOI: 10.21804/23-1-4233

11. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4(8): 1522-1530. doi: 10.1681/ASN.V481522

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законных представителей 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

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

Манжеева Туяна Алексеевна – врач-невролог, ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО». ORCID: 0000-0002-9018-2551

Голинко Елена Евгеньевна – врач-невролог. ОГБУЗ «Чунская районная больница». ORCID: 0000-0002-7250-430X

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

Для переписки

Васильев Юрий Николаевич, yura.v72@mail.ru

Получена 10.10.2022

Принята 30.10.2022

Опубликована 27.03.2023

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient's representative 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

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

Tuyana A. Manzheeva – Neurologist, Medical Unit of Irkutsk Aviation Plant. ORCID: 0000-0002-9018-2551

Elena E. Golinko – Neurologist, Chunsky District Hospital. ORCID: 0000-0002-7250-430X

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

Corresponding author

Yury N. Vasyliiev, yura.v72@mail.ru

Received 10.10.2022

Accepted 30.10.2022

Published 27.03.2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

Ткачук Е.А.^{1,2}, Барыкова Д.М.^{3,4}, Ливадарова Ю.С.⁴, Семинский И.Ж.¹, Астахова Т.А.²,
Осипова Е.Г.⁴, Михелсоне Ю.В.⁴, Дорофеева Т.Ю.⁴, Сыркин Н.В.⁴, Краснова М.И.⁴,
Рудакова А.В.⁴, Александрова Д.Ю.⁵

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

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

³ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

⁴ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница», Иркутск, Россия

⁵ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В работе описан клинический случай метилмалоновой ацидемии у новорождённого недоношенного ребёнка с отягощённым генеалогическим и акушерским анамнезом. Рассмотрены проблемы диагностики аминокислотопатий как большой гетерогенной группы наследственных заболеваний, которые, как правило, манифестируют в раннем детском возрасте и сопровождаются жизнеугрожающими или инвалидизирующими последствиями. В работе приведены клинические и лабораторные данные при метилмалоновой ацидемии, проанализированы механизмы патогенеза. Отмечено, что трудность диагностики метилмалоновой ацидемии, как и других аминокислотопатий, связана с полиморфизмом клинической картины, отсутствием специфических клинических проявлений в начале манифестации заболевания, необходимостью использования в диагностике специальных методов исследования. Показано, что наличие факторов отягощённости часто не позволяет правильно интерпретировать клинические и лабораторные данные, затрудняя своевременную диагностику и лечение.

Заключение. Диагностика метилмалоновой ацидурии должна учитывать разворачивание метаболических изменений в крови и моче во времени. Необходимо одновременно анализировать изменения уровней метаболитов в крови и моче. Золотым стандартом и самым надёжным методом поставки диагноза является ДНК-диагностика.

Ключевые слова: метилмалоновая ацидемия, наследственные нарушения обмена, новорожденные дети, патогенез нарушений обмена аминокислот

Для цитирования: Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Осипова Е.Г., Михелсоне Ю.В., Дорофеева Т.Ю., Сыркин Н.В., Краснова М.И., Рудакова А.В., Александрова Д.Ю. Клинический случай метилмалоновой ацидемии. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 40-49. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-40-49

CLINICAL CASE OF METHYLMALONIC ACIDEMIA

Tkachuk E.A.^{1,2}, Barykova D.M.^{3,4}, Livadarova Yu.S.⁴, Seminsky I.Zh.¹, Astakhova T.A.²,
Osipova E.G.⁴, Mikhelsone Yu.V.⁴, Dorofeeva T.Yu.⁴, Syrkin N.V.⁴, Krasnova M.I.⁴,
Rudakova A.V.⁴, Alexandrova D.Yu.⁵

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

⁴ Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

⁵ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper describes a clinical case of methylmalonic acidemia in a newborn premature baby with an aggravated genealogical and obstetric history. The article considers the problems of diagnosing aminoacidopathy as a large heterogeneous group of hereditary diseases, which, as a rule, manifest in early childhood and are accompanied by life-threatening or disabling consequences. The paper presents clinical and laboratory data on methylmalonic acidemia, and analyzes the mechanisms of pathogenesis. It is noted that the difficulty in diagnosing methylmalonic acidemia, as well as other aminoacidopathy, is associated with the polymorphism of the clinical picture, the absence of specific clinical manifestations at the onset of the disease manifestation, and the use of special research methods in the diagnosis. It has been shown that the presence of aggravated factors often does not allow correct interpretation of clinical and laboratory data, making timely diagnosis and treatment difficult.

Conclusion. Diagnosis of methylmalonic aciduria should take into account the unfolding of metabolic changes in the blood and urine over time. It is necessary to simultaneously analyze changes in the levels of metabolites in the blood and urine. The gold standard and the most reliable method of delivering a diagnosis is DNA diagnostics.

Key words: *methylmalonic acidemia, hereditary metabolic disorders, newborns, pathogenesis of amino acid metabolism disorders*

For citation: Tkachuk E.A., Barykova D.M., Livadarova Yu.S., Seminsky I.Zh., Astakhova T.A., Osipova E.G., Mikhelsone Yu.V., Dorofeeva T.Yu., Syrkin N.V., Krasnova M.I., Rudakova A.V., Alexandrova D.Yu. Clinical case of methylmalonic acidemia. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 40-49. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-40-49

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственные болезни обмена (НБО) – это большая группа моногенных заболеваний (более 800 заболеваний), обусловленных наследственным дефектом одного из метаболических путей. Большинство из этих болезней встречаются редко, однако их общая частота в популяции составляет около 1:1000–1:5000 новорождённых [1].

Несмотря на накопленные знания о заболеваниях обмена, в частности о болезнях обмена аминокислот и органических ацидопатиях, их диагностика может быть затруднена из-за целого ряда причин [2, 3]. Патогенетические механизмы НБО связаны с накоплением неметаболизированного субстрата в результате ферментативного блока, а также с дефицитом жизненно важных продуктов метаболизма. Биохимические нарушения, которые возникают в организме, нередко отягощаются другими патологическими состояниями, что затрудняет раннюю диагностику и лечение.

Метилмалоновая ацидемия встречается довольно редко, часто сопровождается сопутствующей патологией, что затрудняет её диагностику и своевременное лечение. В связи с этим весьма акту-

ально изучение клиники и патогенетической картины метилмалоновой ацидемии.

ВВЕДЕНИЕ

Метилмалоновая ацидемия (ММА), или ацидурия, – наследственное заболевание, которое относится к группе нарушений обмена веществ, в частности к органическим ацидуриям [2]. Заболевание связано, с одной стороны, с нарушением обмена пропионатов, т. е. с блокированием перехода метилмалонил-КоА (связанная с коферментом А (КоА) форма метилмалоновой кислоты) в сукцинил-КоА, а с другой стороны, с нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и холестерина [2]. Таким образом, заболевание является гетерогенным, что затрудняет быструю диагностику (рис. 1).

В результате мутации генов и нарушения синтеза ферментов происходит накопление производных метилмалоновой и пропионовой кислот. Это ведёт к тяжёлому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицине-

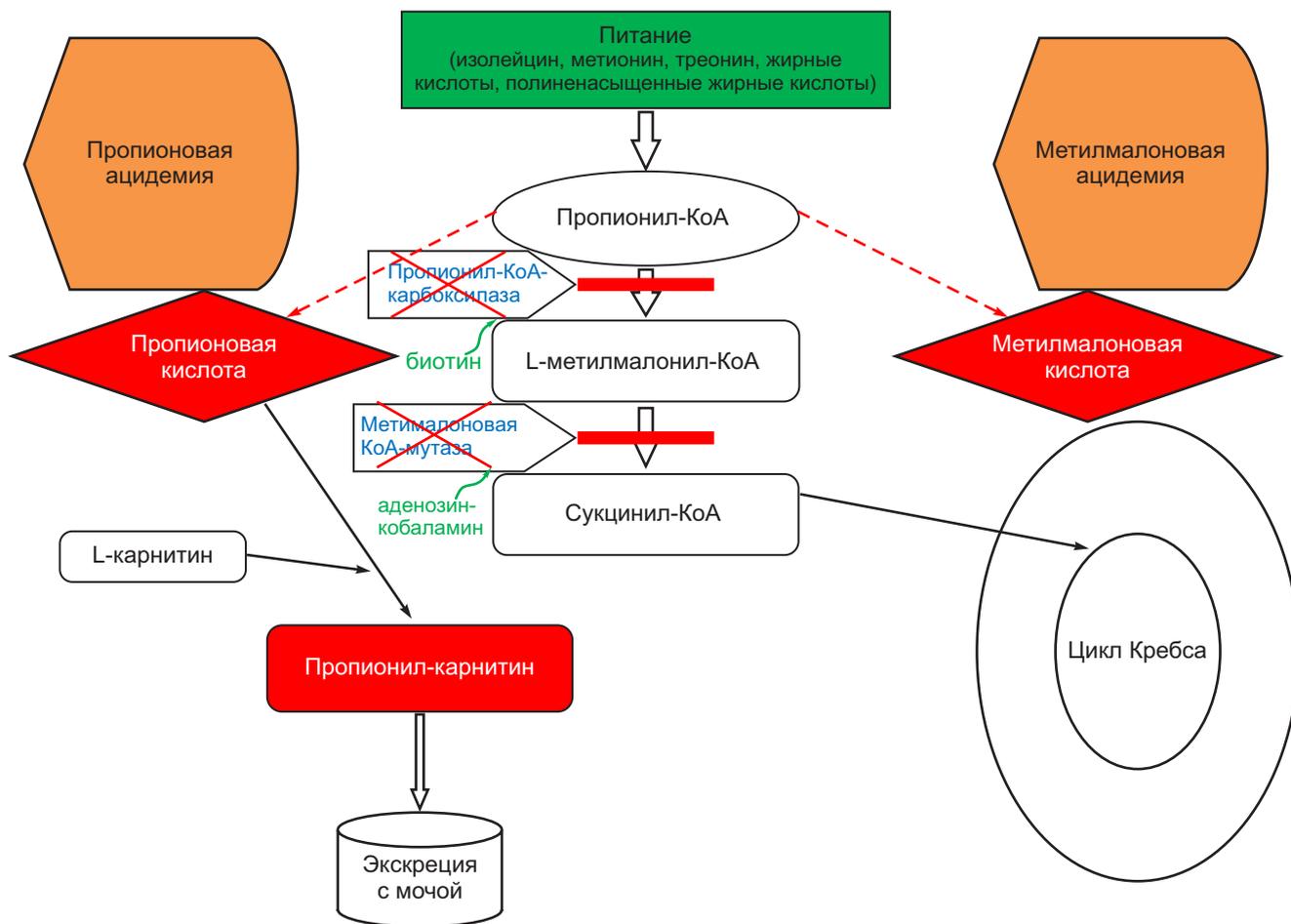


РИС. 1. Схема патогенеза метилмалоновой ацидемии

мии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови пропионилкарнитина и высокая почечная экскреция вызывают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит [2].

Выделяют несколько форм заболевания, связанных с этиологией и патогенезом заболевания (табл. 1). Тип наследования при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный [2].

Классическая форма заболевания определяется мутацией в гене *MUT*, который отвечает за синтез метилмалонил-КоА мутаза. Ген *MUT* локализован на 6p21 хромосоме. Мутация гена *MUT* может определять полное (*mut0*) или частичное (*mut-*) отсутствие активности фермента [2, 3].

Кофактором данного фермента является витамин B_{12} , поэтому нарушение метаболизма этого витамина или его недостаток в организме тоже проявится в виде метилмалоновой ацидурии. При этом метилмалоновая ацидурия может быть изолированной или сочетаться с гомоцистинурией. Формы метилмалоновой ацидурии, связанные с нарушениями метаболизма витамина B_{12} , обусловлены мутациями генов *MMAA*, *MMAVB*, кодирующих обмен аденозилкобаламина, или дефицитом метилмалонил-КоА эписмеразы (ген *MCEE*). Гены локализованы на 4q31.1–q31.2, 12q24, 2p13.3 хромосомах [2, 3].

Крайне редко встречается форма метилмалоновой ацидурии, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина и мутацией гена *CD320*, который картирован на 19p13.2 хромосоме [2, 3].

Формы метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией обусловлены мутациями генов *LMBRD1*, *MMADHC* и *MMACHC* [2, 3].

Описаны формы MMA, обусловленные истощением митохондриальной ДНК и связанные с мутациями генов *SUCLA2*, *SUCLG1*. Данные заболевания относятся к группе митохондриальных энцефалопатий, и тактика их лечения отличается от терапии других форм метилмалоновой ацидурии [2].

Заболевание в различных формах встречается в странах Европы с общей частотой 1:48 000 – 1:61 000 новорождённых. Выделяют B_{12} -резистентную и B_{12} -зависимую формы метилмалоновой ацидурии. B_{12} -резистентная форма протекает более тяжело, манифестирует раньше и характеризуется приступообразным течением. Также принято выделять формы по степени манифестации: неонатальная, младенческая и поздняя [1, 2, 4].

Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза [5], клинических проявлениях, результатах анализа содержания аминокислот (повышение изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина) в крови, повышении пропионилкарнитина (C3) и снижении свободного карнитина (C0) в крови, повышении почечной экскреции органических кислот (3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина) [2, 3].

ТАБЛИЦА 1

ФОРМЫ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

Название формы	Мутация в гене	Локализация гена	Причина
Классическая форма	<i>MUT</i>	6p21	Дефицит метилмалонил-КоА мутаза
cbIA форма*	* <i>MMAA</i>	4q31.1–q31.2	Нарушен обмен аденозилкобаламина
cbIB форма**	** <i>MMAVB</i>		
Метилмалоновая ацидурия с нарушением метаболизма витамина B_{12}	<i>MCEE</i>	12q24	Дефицит метилмалонил-КоА эписмеразы
Метилмалоновая ацидурия с недостаточностью рецептора транскобаламина	<i>CD320</i>	19p13.2	Недостаточность рецептора транскобаламина
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией:			
cbIF форма*	* <i>LMBRD1</i>	6q13	Молекулярная основа неизвестна (по данным OMIM)
cbID форма**	** <i>MMADHC</i>	2q23.2	
cbIC форма***	*** <i>MMACHC</i>	1p34.1	
MMA форма – истощение митохондриальной ДНК	<i>SUCLA2</i> , <i>SUCLG1</i>	13q14.2 2p11.2	Молекулярная основа неизвестна (по данным OMIM) Истощение запасов L-карнитина???

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребёнок (мальчик) поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска 09.11.2022 в тяжёлом состоянии с признаками дыхательной недостаточности.

Анамнез. Ребёнок родился 24.10.2022. Ребёнок от 9-й беременности, 5-х родов. Матери на момент родов было 36 лет. В семье есть один здоровый сын 14 лет; 3 рождённых ребёнка обоего пола умерли до 2 месяцев, было 2 медицинских аборта и 2 выкидыша. Генеалогический анализ показал наличие наследственных нарушений по аутосомно-рецессивному типу наследования.

Течение настоящей беременности осложнено варикозным расширением вен нижних конечностей. В 14 недель диагностирован уреамплазмоз (матери назначен джозамицин). С ранних сроков беременности мать принимала дюфастон 20 мг/сут., затем утрожестан 200 мг/сут. В 13 недель диагностировано предлежание хориона. В 18 недель не исключается вращение плаценты. В 24 недели отмечен 1-й эпизод кровянистых выделений из половых путей (при госпитализации проведены профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода дексаметазоном и магниезальная терапия). На 27-й неделе диагностирован 2-й эпизод кровянистых выделений из половых путей. Мать госпитализирована в Областной перинатальный центр (ОПЦ) г. Иркутска: проведена профилактика РДС плода дексаметазоном, магниезальная терапия. При консультации уролога поставлен диагноз: хроническая мочевиная инфекция, микролиты обеих почек, положительный посев мочи на *E. coli*. Назначен фосфомицин. В 28 недель 6 дней при проведении ультразвукового исследования плода обнаружен врождённый порок развития (ВПР): дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) мышечного типа. Прогноз перинатального консилиума благоприятный. В 29 недель был 3-й эпизод кровянистых выделений из половых путей. Назначена гемостатическая терапия. До момента родов беременность пролонгировалась в условиях отделения патологии беременности ОПЦ г. Иркутска (проводилась коррекция анемии препаратами железа внутривенно).

В 35 недель беременности проведено преждевременное родоразрешение с помощью кесарева сечения. Отмечено полное предлежание плаценты (не осложнённое кровотечением). Патологическое прикрепление плаценты *placenta percreta*, маточная грыжа. Анемия лёгкой степени. Олигогидроамнион. Проведена операция с помощью нижнесрединной лапаротомии путём донного кесарева сечения. Выполнены метростомия, стерилизация маточных труб, дренирование брюшной полости.

Масса ребёнка при рождении составила 2370 г, рост 48 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар составила 7 баллов. В роддоме привит не был.

В первый день жизни состояние ребёнка тяжёлое, обусловленное нарастанием клиники дыхательной недостаточности (ДН) до 2–3-й степени, в результате реализации РДС, ВПР (ДМЖП антенатально), на фоне недоношенности при гестационном возрасте 35 недель. Тяжесть состояния усугублялась риском реализации внутриутробной инфекции (ВУИ), внутричерепного гипертензивного синдрома (ВЧГС), внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), некротического энтероколита (НЭК), а также высоким риском обменных заболеваний. При рождении была взята кровь на метаболические нарушения аминокислотного обмена с помощью тандемной масс-спектрометрии (МС/МС). Нарастание метаболического ацидоза было дважды купировано внутривенным вливанием бикарбоната натрия. Энтеральное питание было отменено, белок из парентерального питания удалён.

За время наблюдения за состоянием ребёнка после рождения была отмечена положительная динамика респираторного статуса, что позволило отказаться от респираторной поддержки на следующий день после рождения. Начато энтеральное питание.

25.10.2022 проконсультирован генетиком. Отмечен высокий риск развития наследственных болезней обмена. Рекомендован анализ крови на наследственные болезни с помощью МС/МС и анализ мочи на органические кислоты.

26.10.2022 отмечено увеличение участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, падение уровня SpO_2 , выявлен правосторонний напряжённый пневмоторакс. Назначена респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), проведено дренирование правой плевральной полости.

Вместе с началом кормления начал развиваться метаболический ацидоз с максимальным смещением буферной ёмкости крови (ВЕ) до 15 ммоль/л, рН до 7,1, увеличением лактата до 7,1 ммоль/л. Острофазовые белки оставались в пределах нормы. Уровень аммиака в крови колеблется от 69 мкмоль/л (при рождении, 24.10.2022) до 133 мкмоль/л (на 3-й день после рождения, 27.10.2022). В анализе крови на МС/МС повышены лейцин, валин, изолейцин.

27.10.2022 вновь произведён забор крови на МС/МС с целью исключения врождённых метаболических изменений. Состояние ребёнка оставалось тяжёлым. Было отмечено, что высокий уровень лактата крови напрямую зависит от энтерального кормления.

28.10.2022 получены результаты первого анализа на аминокислоты. МС/МС-анализ: повышено содержание в крови тирозина до 432,994 мкм/л

(норма 10–300 мкмМ/л). Газовая хроматография образцов мочи: повышены 2-гидроксиизовалериановая кислота – 14,04 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), 2-гидроксибутират – 55,02 ммоль/л (норма 0–3 ммоль/л), 4-гидрокси-фенилпируват – 71,36 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), адиповая кислота – 23,03 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л), глутаровая кислота – 53,88 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), метилмалоновая кислота – 3341,21 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), лактат – 2153,49 ммоль/л (норма 0–25 ммоль/л), пируват – 48,74 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л), 4-гидрокси-фениллактат – 848,48 ммоль/л (норма 6–28 ммоль/л).

31.10.2022 ребёнок проконсультирован с помощью телекоммуникационных технологий в ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России). Заключение: наследственные нарушения обмена, не уточнённые.

31.10.2022 проконсультирован в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.И. Бочкова». Заключение: в моче повышена концентрация ряда метаболитов. Данные изменения наиболее характерны для метилмалоновой ацидурии, однако также наблюдается резкое повышение концентрации других метаболитов. Необходимо исключить митохондриальные нарушения. Рекомендованы диетотерапия и предоставление биологического материала на ДНК-диагностику.

01.11.2022 ребёнок вновь проконсультирован в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Рекомендовано: уточнить результат неонатального скрининга, повторить анализ на спектр аминокислот и ацетилкарнитинов крови.

Произведён забор крови на панель НБО (наследственные болезни обмена) с целью уточнения диагноза. Состояние ребёнка оставалось тяжёлым. Уровень лактата крови колебался от 4 до 8 ммоль/л.

02.11.2022 при уровне аммиака крови 70 мкмоль/л и уровне лактата 5–10 ммоль/л кормление молочной смесью было отменено. Проводилась инфузионная терапия (аминовен 1,5 г/кг/сут., липофундин 1 г/кг/сут.) с высокой скоростью утилизации до 15 г/кг/сут.

10.11.2022 пришли результаты исследования крови на аминокислоты от ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.И. Бочкова». Заключение: выявлено повышение тирозина, что может быть связано с нарушением функции печени. Также повышена концентрация пропионилкарнитина и соотношений C3/C0 и C3/C2. Данные изменения могут наблюдаться при метилмалоновой ацидурии, недостаточности витамина B12. Выявлены данные, свидетельствующие о наличии митохондриальной энцефалопатии. Проводится ДНК-диагностика.

16.11.2022 получены данные ДНК-диагностики на мутации мтДНК: изменений не обнаружено.

17.11.2022 получены результаты газовой хроматографии мочи: повышены 2-оксиглутаровая кислота – 466,43 ммоль/л (норма 0–152 ммоль/л), 2-оксиадиповая кислота – 2,75 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), 4-гидрокси-фенилпируват – 319,37 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), лактат – 48,22 ммоль/л (норма 0–25 ммоль/л), метилмалоновая кислота – 1005,68 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), метилцитрат – 12,94 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л), субериновая кислота – 16,88 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), фумаровая кислота – 5,46 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), этилмалоновая кислота – 13,96 ммоль/л (норма 0–7 ммоль/л), 4-гидрокси-фениллактат – 2964,79 ммоль/л (норма 6–28 ммоль/л), фениллактат – 7,18 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л). Ферментный анализ сухого пятна крови не выявил отклонений от референсных значений.

22.11.2022 поступили данные секвенирования на наследственные метаболические нарушения. Заключение: в экзоне гена *MMUT* (RefSeq: NM_000255.4) выявлен вариант с.360dup; p.(Lys121Ter) в гомозиготном состоянии (глубина покрытия точки $\times 47$). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD (The Genome Aggregation Database, v. 2.1.1). Описан в международной базе мутаций HGMD как патогенный. Патогенные варианты в гене *MMUT* приводят к развитию метилмалоновой ацидемии (MIM#251000, аутосомно-рецессивный тип наследования).

23.11.2022 поступил результат анализа мочи на органические кислоты: метилмалоновая кислота – 4930,12 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), метилцитрат – 39,5 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л).

Заключение специалистов Российской детской клинической больницы (РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России): нарушение обмена аминокислот (от 29.11.2022); метилмалоновая ацидурия. Назначены: низкобелковая диета, пиридоксаль (4 мг/кг/л/сут. – при инфузионной терапии), витамин B₁₂ (1000 мкг 3 раза в неделю), бензоат натрия (250 мг/кг/сут. в 4 приёма), карглумовая кислота (20 мг/кг/сут. в 2 приёма), левокарнитин (100 ед./кг/сут. на 0,5%-й глюкозе).

Состояние ребёнка на момент осмотра, через 2 месяца после рождения, тяжёлое, что обусловлено основным заболеванием, а также совокупностью коморбидных проблем: ВПС-ДМЖП; недоношенность – 35 недель гестации; ДН I степени на фоне врождённой пневмонии, перенесённого пневмоторакса; воронкообразная деформация грудной клетки; дистрофия типа гипотрофии. Ребёнок в сознании, беспокойный. Судорог нет. Большой родничок 2 × 2 см, не выбухает, слабо пульсирует. Температура 36,6 °С. Кожные покровы смуглые, слизистые бледно-розовые. Дышит самостоятельно. ЧД (частота дыхания) – 60/мин,

ретракция грудины на вдохе. SpO₂ 96–97 % без дополнительной дотации кислорода. Дыхание выслушивается с обеих сторон, хрипы не обильные, влажные, проводные. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 139–140 уд./мин, артериальное давление (АД) 96/58 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Печень выходит из-под края рёберной дуги на 1,5–2 см, селезёнка у края рёберной дуги. Кормление через зонд. Стул самостоятельный. Диурез 3,7 мл/кг/ч.

За время пребывания в стационаре отмечается положительная динамика заболевания, ребёнок прибавляет в массе тела.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ клинического случая показал, что, несмотря на разработанные критерии диагностики

метилмалоновой ацидемии, поставить диагноз, особенно в первые дни жизни ребёнка, достаточно сложно. Известно, что предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты – изолейцин, валин, треонин и метионин (50 % общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечётным числом атомов углерода и холестерин (25 %); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры [2].

Заболевание манифестирует сразу после рождения: чем больше имеется отягощённости при беременности, тем раньше заболевание манифестирует. В приведённом клиническом случае заболевание манифестировало практически сразу после рождения. Осложнения, которые сопровождали беременность, усугубили клинические проявления, одновременно послужили показаниями к назначению инфузионной терапии (внутривенное вливание бикарбоната натрия).

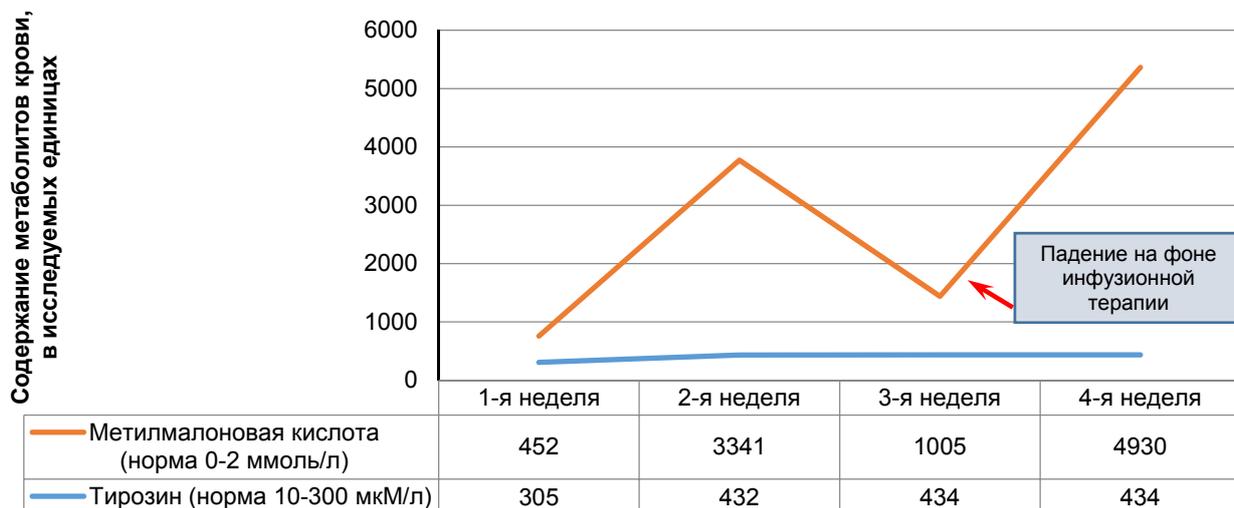


РИС. 2. Содержание некоторых метаболитов в крови при тандемной масс-спектрометрии

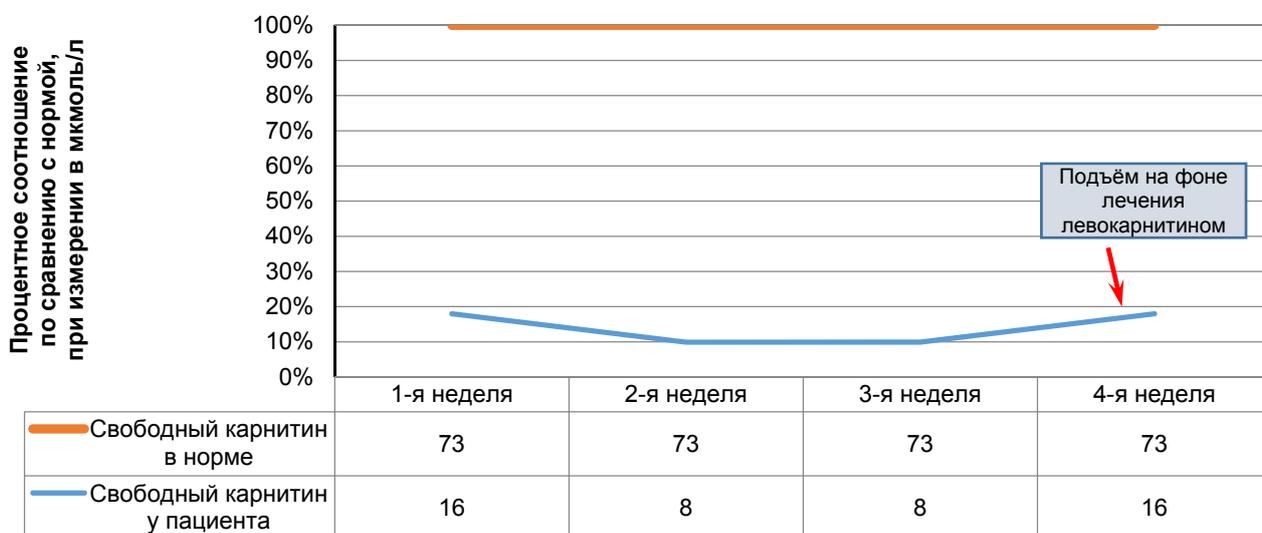


РИС. 3. Содержание свободного карнитина в сравнении с нижней границей нормы

Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) происходит постепенно, одновременно с началом кормления ребёнка [6]. Поэтому в первые дни жизни, как и в нашем клиническом случае, на первый план выступает повышение неметаболизируемых аминокислот пропионового ряда (изолейцин, валин, треонин, метионин). Одновременно в биохимическом анализе крови можно наблюдать метаболический кетоацидоз, вторичную гипераммониемию и гипогликемию, что в представленном клиническом случае проявилось тяжёлыми респираторными проявлениями и потребовало ИВЛ и инфузионной терапии [2, 3, 6]. В этот момент легко сделать ошибочные выводы о наличии у пациента лейциноза.

Со временем активируются ферменты обходного пути метаболизма, что приводит к постепенному накоплению конечных патологических метаболитов [7]. Однако через 1–2 недели после рождения и манифестации заболевания в анализе крови с помощью МС/МС ещё присутствуют повышенные уровни аминокислот пропионового ряда, появляется повышенный уровень тирозина и снижается свободный карнитин. В нашем случае это вызвало подозрение на развитие тирозинемии (клиника интоксикации, сопровождаемая увеличением печени на фоне повышения тирозина) и митохондриальной патологии или нарушения β -окисления жирных кислот (клинические проявления энцефалопатии на фоне понижения свободного карнитина).

Повышение уровня тирозина при метилмалоновой ацидемии свидетельствует о поражении печени у пациента и может быть ложно интерпретировано как тирозинемия. Истощение запасов карнитина в организме свидетельствует о его интенсивном использовании в активированном обходном пути метаболизма аминокислот пропионового ряда, что может дать сходную картину с митохондриальными болезнями, в частности с проявлениями митохондриальной энцефалопатии. Хотя в нашем случае, на фоне проводимого лечения, свободный карнитин после периода падения стал вновь повышаться (рис. 2, 3).

К концу 1-го месяца от начала манифестации заболевания при МС/МС крови и мочи показано большое содержание метилмалоновой кислоты. В данном случае фактически одновременно диагноз был подтверждён с помощью ДНК-диагностики, что позволило окончательно скорректировать лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинических проявлений в представленном случае показал, что диагностика наследственных болезней обмена, в частности метилма-

лоновой ацидурии, должна учитывать разворачивание метаболических изменений в крови и моче во времени. По единовременной картине метаболических изменений трудно поставить точный диагноз. Необходимо одновременно анализировать изменения уровней метаболитов в крови и моче. Существенно затрудняет интерпретацию результатов МС/МС при НБО проводимое лечение. Золотым стандартом и самым надёжным методом постановки диагноза является ДНК-диагностика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 51(6): 66-72. [Novikov PV. Main lines of early diagnosis and therapeutic correction of hereditary diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006; 51(6): 66-72. (In Russ.)].
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вишнёва Е.А., Глоба О.В. и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(4): 258-271. [Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, Bushueva TV, Vishneva EA, Globa OV, et al. Methylmalonic aciduria in children: Clinical recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(4): 258-271. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757
3. *Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (пропионовая ацидемия/ацидурия): клинические рекомендации*. 2021. [Other types of metabolic disorders of branched-chain amino acids (propionic acidemia/aciduria): Clinical guidelines. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776839>
4. Доган Е. Комбинированная метилмалоновая ацидурия – гомоцистинурия, сопряженная с лейкоцистострофией мозга и гидроцефалией. *Биомедицина (Баку)*. 2003; (1): 34-35. [Dogan E. Combined methylmalonic aciduria – homocystinuria coexisting with cerebral leukodystrophy and hydrocephaly. *Biomedicine (Baku)*. 2003; (1): 34-35. (In Russ.)].
5. Raval DB, Merideth M, Sloan JL, Braverman NE, Conway RL, Manoli I, et al. Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: A case series and literature review. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(5): 839-846. doi: 10.1007/s10545-014-9802-8
6. Горошко Л.В., Бакулина Е.Г. Особенности клинических проявлений и лечения отдельных нозологических форм наследственных болезней обмена веществ. *Лечащий врач*. 2020; (6): 12-17. [Goroshko LV, Bakulina EG. Features of clinical manifestations and treatment of individual nosological forms of hereditary metabolic diseases. *Lechaschi vrach*. 2020; (6): 12-17. (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.35.78.006
7. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ.

Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5(3): 96-105. [Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry

in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5(3): 96-105. (In Russ.]. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя 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 ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

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

Барыкова Дарья Михайловна – врач-генетик, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница»; врач-генетик, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-4258-1475

Ливадарова Юлия Сергеевна – врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-3115-6684

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. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Астахова Татьяна Александровна – врач-генетик, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». ORCID: 0000-0003-1427-4734

Осипова Елена Геннадьевна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-2406-5995

Михелсоне Юлия Викторовна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0001-8570-8320

Дорофеева Татьяна Юрьевна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-8079-4319

Сыркин Николай Васильевич – врач-неонатолог, анестезиолог-реаниматолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2386-0260

Краснова Мария Игоревна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; Anesthesiologist and Reanimatologists, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-0560-006X

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the legally authorized representative of 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 Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

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

Darya M. Barykova – Geneticist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Geneticist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-4258-1475

Yuliya S. Livadarova – Neonatologist, Head of the Department of the Pathology of Newborns and Preterm Newborns, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3115-6684

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

Tatyana A. Astakhova – Geneticist, Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. ORCID: 0000-0003-1427-4734

Elena G. Osipova – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2406-5995

Yuliya V. Mikhelzone – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8570-8320

Tatyana Yu. Dorofeeva – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8079-4319

Nikolay V. Syrkin – Neonatologist, Anesthesiologist and Reanimatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2386-0260

Maria I. Krasnova – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital; Anesthesiologist and Reanimatologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-0560-006X

Рудакова Анна Викторовна – врач-невролог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница»; невролог Центра орфанных заболеваний, ОГБУЗ «Иркутская областная детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-5119-3338

Александрова Дарья Юрьевна – лаборант-исследователь лаборатории наследственных болезней обмена веществ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: 0009-0005-2687-2610

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Anna V. Rudakova – Neurologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital; Neurologist at the Center of Orphan Diseases, Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5119-3338

Daria Yu. Alexandrova – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: 0009-0005-2687-2610

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 16.02.2023

Принята 26.02.2023

Опубликована 27.03.2023

Received 16.02.2023

Accepted 26.02.2023

Published 27.03.2023

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

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Буйнова С.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Небулайзерная терапия широко используется в современной респираторной медицине. К небулайзерам относят устройства, преобразующие жидкость в аэрозоль, пригодный для вдыхания пациента, и соответствующие требованиям европейского стандарта небулайзерной терапии prEN 13544-1. Принципиальными отличиями небулайзеров от других ингаляционных устройств (дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковых ингаляторов) являются возможность проведения манёвра на спонтанном дыхании, использование лекарственных препаратов, для которых нет других средств доставки, а также возможность подбора дозы препарата в зависимости от потребностей пациента.

Хотя этот способ доставки эффективен при многих заболеваниях органов дыхания и является предпочтительным у особых групп пациентов (детей, пожилых лиц, а также при тяжёлых обострениях и др.), имеются некоторые особенности и ограничения его использования, что необходимо учитывать клиницистам. По принципу действия небулайзеры делят на компрессорные, ультразвуковые и электронно-сетчатые, отличающиеся техническими характеристиками и показаниями к применению. Компрессорные небулайзеры наиболее широко применяются как в медицинских учреждениях (отделениях интенсивной терапии, стационарах, кабинетах), так и в домашних условиях, относительно недороги, просты и удобны в обслуживании, имеют дополнительные комплектующие принадлежности (камеры с клапанами вдоха-выдоха, маски для детей и взрослых, назальный аспиратор и др.). Современные струйные небулайзеры оснащены переключателями режимов распыления, благодаря чему можно регулировать скорость подачи аэрозоля и аэродинамический диаметр частиц средней массы от 2–3 до 10 мкм. В зависимости от выбора режима переключателя и соответствующего лекарственного средства небулайзер можно использовать при лечении ринита, ларингита, бронхита, астмы и других заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: небулайзер, средства доставки, депозиция, аэрозоль

Для цитирования: Буйнова С.Н. Современные аспекты небулайзерной терапии. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 50-59. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-50-59

MODERN ASPECTS OF NEBULIZER THERAPY

Buynova S.N.

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

ABSTRACT

Nebulizer therapy is widely used in modern respiratory medicine. Nebulizers are devices that convert liquid into an aerosol suitable for inhalation by the patient, and comply with the requirements of the European standard for nebulizer therapy prEN 13544-1. The fundamental differences between nebulizers and other inhalation devices (pressurized metered-dose inhalers, powder inhalers) are the ability to perform a maneuver at spontaneous breathing, the use of drugs which do not have any other way of delivery, and the ability to select the dose of the drug depending on the need of a patient.

Although this delivery method is effective in many respiratory diseases and is preferred in special groups of patients (children, elderly people, as well as in the cases of severe exacerbations, etc.), there are some features and limitations of its use, which should be considered by the clinicians. According to the principle of operation, nebulizers are divided into compressor, ultrasonic and electronic mesh nebulizers, differing in technical characteristics and indications for use. Compressor nebulizers are most widely used both in medical institutions (intensive care units, hospitals, first aid rooms) and at home, they are relatively inexpensive, simple and easy to maintain, have additional accessories (chambers with inspiratory-expiratory valves, masks for children and adults, nasal aspirator, etc.). Modern jet nebulizers are equipped with spray mode switches, which make it possible to adjust the aerosol supply rate and the aerodynamic diameter of medium-weight particles from 2–3 to 10 microns. Depending on the choice of switch mode and the corresponding drug, the nebulizer can be used in the treatment of rhinitis, laryngitis, bronchitis, asthma and other diseases of both the upper and lower respiratory tract.

Key words: *nebulizer, drug delivery methods, deposition, aerosol*

For citation: Buynova S.N. Modern aspects of nebulizer therapy. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 50-59. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-50-59

ВВЕДЕНИЕ

Доставка лекарственных средств с помощью небулайзера (от лат. *nebula* – туман) как часть ингаляционной терапии ведёт начало со второй половины XIX века, когда появились первые устройства, которые превращают лечебную жидкость в мелкие капли для ингаляции [1–3]. Пробразом современного небулайзера, работающего по принципу Бернулли, послужил прибор Hydrokonium, созданный в 1862 г. немецким врачом Бергсоном [4, 5]. Совершенствование технологии производства аэрозолей привело к тому, что в современной медицине небулайзерная терапия занимает важное место в лечении заболеваний респираторного тракта.

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

По определению небулайзер – это устройство, преобразующее жидкость в аэрозоль, пригодный для вдыхания пациента [6–8].

Небулайзерами в настоящий момент могут называться аппараты, соответствующие требованиям европейского стандарта небулайзерной терапии prEN 13544-1 (2015), а именно:

- 50 % и более генерируемых частиц аэрозоля должны иметь размер менее 5 мкм (так называемая «респирабельная фракция»);
- остаточный объём лекарственного вещества после ингаляции – не более 1,0 мл;
- время ингаляции – не более 15 мин при объёме раствора 5,0 мл;
- рекомендуемый поток – не более 10 л/мин, давление – 2–7 бар;
- производительность – не менее 0,2 мл/мин.

Принципиальными отличиями небулайзеров от других ингаляционных устройств (дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковых ингаляторов) являются проведение манёвра на спонтанном дыхании, использование лекарственных препаратов, для которых нет других средств доставки, а также возможность подбора дозы препарата в зависимости от потребностей пациента.

При использовании небулайзеров в клинической практике необходимо учитывать следующие характеристики [6, 9]:

- тип небулайзера;
- технические параметры (давление и скорость потока газа);
- препарат и рецептура;
- выбор рабочего газа, объём заполнения небулайзера (рекомендованный производителем);
- время распыления;
- аксессуары (мундштук/маска для лица и т. д.);
- остаточный объём растворённого вещества.

На эффективность ингаляции также влияют возраст пациента, состояние дыхательных путей (например, обструкция), проведение ингаляции через рот или нос и другие факторы.

По принципу действия небулайзеры делят на три типа:

- компрессорные;
- ультразвуковые;
- мэш-ингаляторы (сетчатые).

В работе **компрессорных (синоним – пневматические, струйные) небулайзеров** используется принцип Бернулли: давление рабочего газа, подаваемого с помощью компрессора через узкое отверстие Вентури, падает на выходе, что приводит к засасыванию в эту область раствора лекарственного препарата из камеры небулайзера. Образующий-

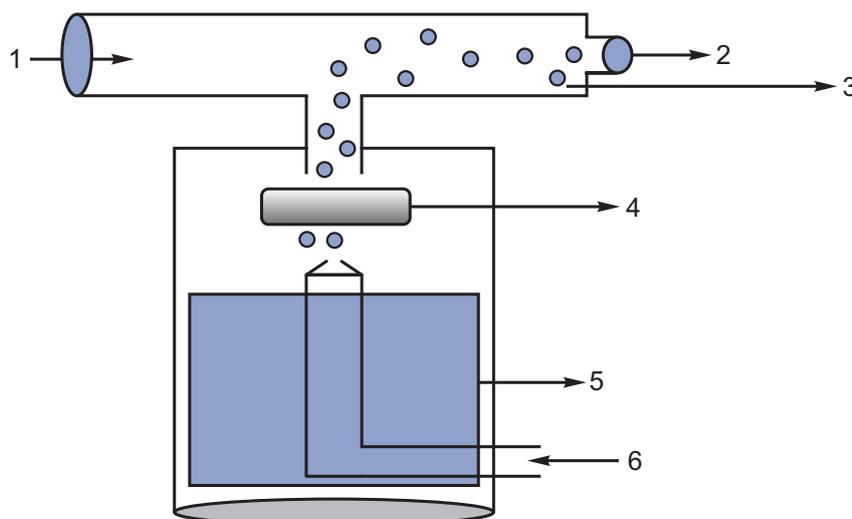


РИС. 1. Устройство струйного небулайзера [10]: 1 – дополнительный вдыхаемый воздух; 2 – мундштук; 3 – выпуск продукции аэрозоля через отверстие Вентури; 4 – отбойник (заглушка); 5 – резервуар с раствором препарата; 6 – подача воздуха под давлением от компрессора

ся «первичный аэрозоль» содержит частицы размером 15–500 мкм. Затем эти частицы сталкиваются с заслонкой (отбойником), в результате чего образуется «вторичный аэрозоль» с частицами размером 0,5–10 мкм, который подаётся в мундштук или маску. Крупные капли осаждаются на заслонке и стенках камеры и снова вовлекаются в процесс образования аэрозоля (рис. 1).

Для снижения потерь аэрозоля в окружающую среду многие небулайзерные камеры оснащены системой клапанов, в том числе «виртуальных» (VVT, virtual valve technology) (рис. 2). Благодаря этой технологии во время ингаляции создаются направленные потоки воздуха в зависимости от фазы вдоха-выдоха и, как следствие, минимизируются потери препарата [11].

Для получения аэрозолей с максимальной депозицией лекарственного средства в различных отделах дыхательных путей (нос и ротоглотка, трахея и крупные бронхи, средние и мелкие бронхи) в небулайзерах используются либо переключатели режимов, либо сменные крышки, позволяющие регулировать размер частиц и, соответственно, депозицию в верхних или нижних отделах дыхательных путей [13]. В зависимости от выбора режима и соответствующего лекарственного средства небулайзер можно использовать при лечении ларингита, бронхита, астмы и др.

Оптимальный поток газа для струйных небулайзеров составляет 2–8 л/мин, что обычно указано в инструкции к устройству. При более низком давлении размер частиц аэрозоля увеличивается, поэтому струйные небулайзеры следует ис-

пользовать с компрессором, который соответствует их дизайну. На депозицию аэрозоля может влиять плотность используемого для работы газа. В практике используется воздух или воздушно-кислородная смесь, иногда, в специальных условиях, – кислородно-гелиевая смесь (гелиокс).

Компрессорные небулайзеры наиболее широко распространены в медицине; они относительно недороги, просты в использовании, имеют небольшой остаточный объём камеры. К недостаткам можно отнести требования к обработке, шум во время работы компрессора.

Ультразвуковые небулайзеры для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотной вибрации пьезокристалла в диапазоне 1,2–2,4 МГц. Вибрация от кристалла передаётся на поверхность раствора, где происходит формирование «стоячих» волн. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестье этих волн происходит образование аэрозоля. Чем выше частота вибрации, тем меньше получается размер частиц аэрозоля. Как и в струйном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с заслонкой, более крупные возвращаются обратно в раствор, а мелкие частицы поступают пациенту. Продукция аэрозоля в ультразвуковом небулайзере практически бесшумная и более быстрая по сравнению со струйным. Лекарство может находиться в непосредственном контакте с пьезоэлектрическим преобразователем, что приводит к повышению температуры препарата из-за нагрева датчика. Нагрев раствора, а также влияние ультразвуковой вибрации может привести к разрушению

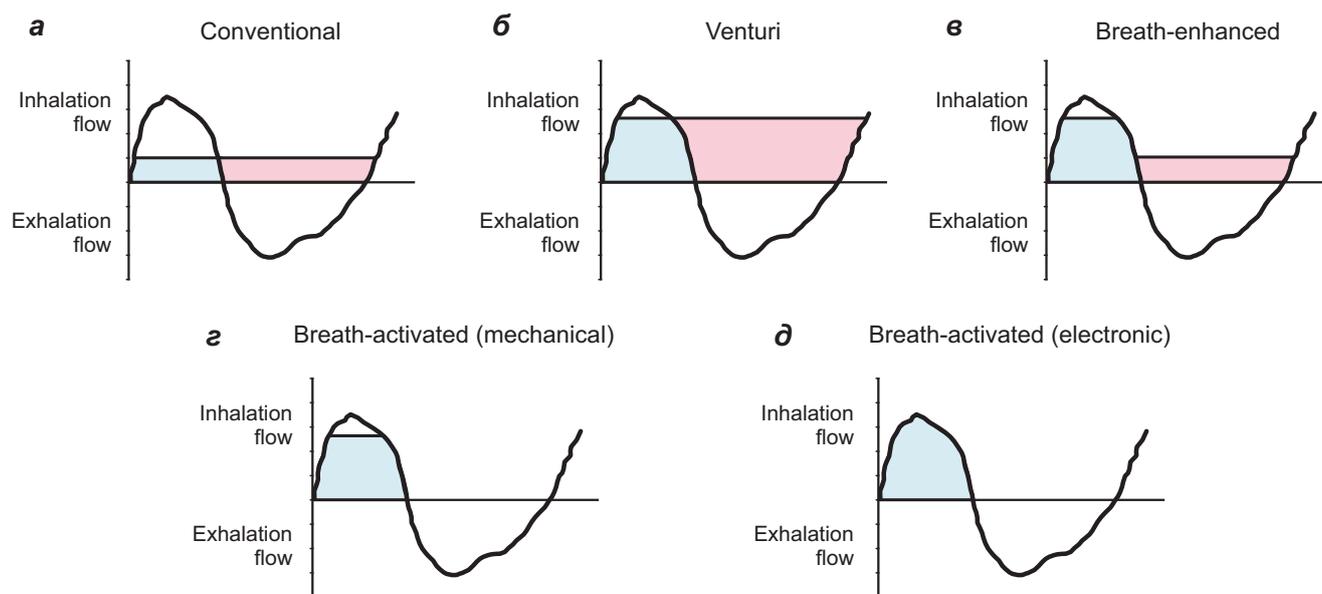


РИС. 2. Доставка аэрозоля в зависимости от режима работы небулайзера [12]: **а** – обычный распылитель; **б** – небулайзер Вентури; **в** – небулайзер с клапанами вдоха-выдоха; **г** – активируемый дыханием (механический) небулайзер; **д** – активируемый дыханием (электронный) небулайзер; синим цветом обозначен аэрозоль, вдыхаемый пациентом; красным цветом – аэрозоль, попадающий в окружающую среду

лекарственных средств, поэтому с помощью этих устройств не рекомендуют ингалировать кортикостероиды, антибиотики, муколитики и некоторые другие препараты.

В отличие от компрессорных, ультразвуковые небулайзеры дороги и имеют большой остаточный объём, увеличивающий расход препарата.

Принцип работы **электронного сетчатого небулайзера** основан на колебании пьезоэлектрического преобразователя, что создаёт вакуум между преобразователем и керамо-металлической сеткой. При помощи этого отрицательного давления лекарство проходит мелкие отверстия керамической сетки, в результате чего создаётся аэрозоль из частиц размером 1–7 мкм. При этом лекарственный препарат не разрушается, что позволяет генерировать аэрозоль из любых лекарственных средств, разрешённых для ингаляционного применения. Одним из преимуществ данного небулайзера является низкий остаточный объём, что даёт возможность использовать весь лекарственный препарат и сократить время небулизации. Такие небулайзеры бесшумные, имеют низкий вес, могут работать как от сети, так и от аккумуляторов. Их эффективность сопоставима с другими типами ингаляционных устройств [14].

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

Небулайзеры широко используются в практической медицине, особенно для лечения детей и пожилых пациентов, а также в отделениях неотложной терапии и реанимации. Этот способ доставки широко применяется при заболеваниях органов дыхания (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), муковисцидоз, острый стенозирующий ларинготрахеит и др.).

К клиническим преимуществам небулайзеров относятся [8, 15]:

- возможность распылять различные лекарственные растворы в разных дозах и концентрациях;
- возможность смешивания совместимых препаратов;
- минимальное сотрудничество и координация пациента.

Недостатками небулайзеров являются:

- длительность терапии (от 5 до 25 мин в среднем, для детей – 10–12 мин, для взрослых – 12–15 мин);
- величина устройств (большинство небулайзеров не портативны, в условиях стационара требуют вытяжки);
- потребность в источнике питания (электричество, аккумулятор);
- попадание препарата на кожу вокруг рта и в глаза при использовании маски;
- необходимость сборки и очистки после каждого использования;
- возможное загрязнение растворов при неправильном хранении.

При правильной технике ингаляции лёгочная депозиция лекарственных средств при применении небулайзеров выше, чем при использовании дозирующих аэрозольных и порошковых ингаляторов. При этом осаждение препаратов в ротоглотке при небулайзерной терапии минимально, что значительно снижает частоту побочных эффектов (рис. 3) [16–19].

Абсолютных показаний к применению небулайзеров относительно немного [6, 8, 20]. Так, они должны использоваться, когда:

- лекарственное вещество не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи других ингаляторов, т. к. существует ряд медикаментозных средств, для которых не создано дозированных или порошковых ингаляторов (напри-

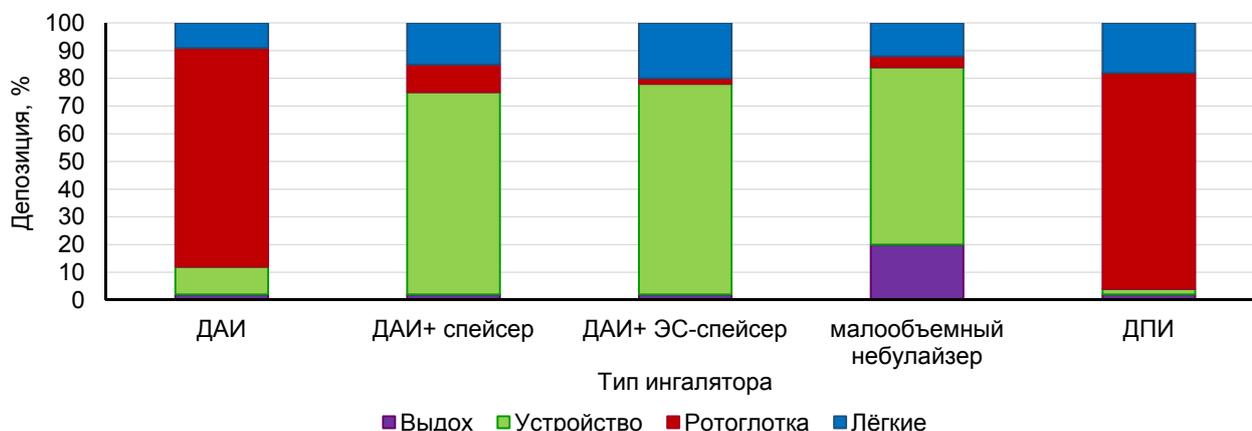


РИС. 3. Депозиция частиц аэрозоля при использовании различных ингаляторов [8]: ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор; ЭС-спейсер – электростатический спейсер; ДПИ – ингалятор сухого порошка

мер, антибиотики, муколитики, препараты сурфактанта и др.);

- необходима доставка препарата в альвеолы (например, пентамидин при профилактике или лечении пневмоцистной пневмонии, препараты сурфактанта при синдроме острого повреждения лёгких);

- состояние пациента не позволяет эффективно использовать портативные аэрозольные или порошковые ингаляторы.

Для практического врача критериями необходимости небулайзерной терапии могут служить следующие показатели [21–23]:

1. Снижение инспираторной ёмкости лёгких менее 10,5 мл/кг.

2. Инспираторный поток менее 30 л/мин.

3. Неспособность задержать дыхание более 4 с.

4. Двигательные расстройства, нарушения сознания.

Все остальные показания являются относительными (т. е. небулайзер можно заменить другими ингаляционными системами и, в частности, сочетанием с дозирующим аэрозольным или порошковым ингалятором). К относительным показаниям к небулайзерной терапии относят [21–23]:

1. Необходимость использования высокой дозы препарата, что обусловлено тяжестью обострения основного заболевания. Чаще всего это касается бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов.

2. Трудности при использовании других средств доставки. У детей раннего возраста применение препаратов с помощью других средств доставки бывает невозможно. У пациентов с болезнью Паркинсона устройства, требующие точной координации, могут вызвать затруднения в использовании. В этих случаях небулайзер может оказаться полезным.

3. Предпочтение пациента. Многие больные в период обострения заболевания предпочитают использовать средства доставки, отличные от тех, которые они используют при стабильном течении заболевания [24].

Чаще всего в клинической практике для ингаляции при помощи небулайзеров используются растворы, реже — суспензии лекарственных веществ.

Не рекомендуются для введения через небулайзер:

- все растворы, содержащие масла;
- суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в т. ч. отвары и настои трав.

В настоящее время имеется достаточный перечень препаратов, разрешённых для использования через небулайзер [25, 26]:

- глюкокортикостероиды (будесонид);
- муколитики (ацетилцистеин, амброксол, ДНКазы);
- бронхолитики (сальбутамол, фенотерол);

- антибиотики (тобрамицин);
- раствор натрия хлорида (изо- и гипертонический) и др.

Для небулайзации можно использовать лекарственные средства, в инструкции которых указано, что они могут применяться ингаляционно. В некоторых случаях препараты назначаются через небулайзер off-label (например, адреналин при остром стенозирующем ларинготрахеите); в этом случае их применение должно быть обосновано в соответствии с клиническими рекомендациями.

Большинство лекарственных препаратов совместимы при их смешивании [27]. В качестве растворителя обычно используют изотонический раствор в объёме 3–6 мл. Не рекомендуется использовать растворители, изменяющие вязкость раствора.

МЕСТО НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Небулайзерная терапия позиционируется в практике как эффективное средство доставки при заболеваниях органов дыхания и включена во многие клинические рекомендации.

При острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у детей [28] доставка лекарственных препаратов через небулайзер не показала эффекта в рандомизированных клинических исследованиях, поэтому её назначение не рекомендовано. Более эффективной является элиминационная ирригационная терапия в виде интраназального введения физиологического раствора 2–3 раза в день, что обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия. В то же время у детей раннего возраста такой способ может вызвать затруднение эвакуации содержимого носа при ОРВИ. В этом случае может быть полезным использование небулайзера в режиме «верхние дыхательные пути» с назальным аспиратором.

При хроническом риносинусите традиционно рекомендуют назальный душ, деконгестанты, назальные и системные стероиды и антибиотики. Простым вариантом местного лечения является использование спреев для носа. Они генерируют капли диаметром от 50 до 100 мкм, и за один вдох вводится количество от 70 до 150 мкл. Для использования с назальными спреями доступны различные лекарственные формы, такие как физиологический раствор, противоотёчные средства, муколитики или стероиды. Общей чертой назальных спреев является то, что большая часть аэрозоля оседает в передней части носа без адекватного доступа к околоносовым пазухам [29]. Кроме того, на поступление препарата в полость носа влияет техника ингаляции (положение головы пациента, направление насадки), а также анатомические препятствия (искривление носовой перегородки, полипы

и др.). Небулайзеры минимизируют эти проблемы и позволяют улучшить доставку препарата по всей носовой полости, включая устья пазух. Преимущество небулайзеров было показано при моделировании воздушного потока с помощью вычислительной гидродинамики: осаждение частиц в задних отделах полости носа было выше по сравнению с назальными спреями [30, 31]. Общество ринологов Франции рекомендует использовать небулайзер для доставки препаратов при гнойном отёчном риносинусите, подостром риносинусите (течение 4–12 недель) и обострении хронического риносинусита, а также при длительном гнойном послеоперационном риносинусите [32].

При остром обструктивном ларингите (крупе), как у взрослых, так и у детей [33], основу лечения составляют глюкокортикоиды ингаляционного и/или системного действия. Для купирования крупа эффективным является введение суспензии Будесонида через компрессорный небулайзер или мэш-небулайзер в дозе 2 мг/сут. Дозу препарата можно ингалировать за один раз (единовременно) или разделить её на две ингаляции по 1 мг с интервалом в 30 мин. В большинстве случаев (обычно при стенозе гортани 1-й степени) бывает достаточно одной процедуры. При необходимости возможно повторение ингаляций согласно инструкции. Эффективность ингаляции будесонида через небулайзер сопоставима с таковой от перорального приёма дексаметазона [34].

При остром бронхите у детей, сопровождающемся синдромом бронхиальной обструкции [35], рекомендуются бронхолитические препараты из следующих групп: селективные β_2 -адреномиметики, или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими, или антихолинергические средства, либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям. Может использоваться как компрессорный, так и мембранный небулайзер с правильно подобранной лицевой маской (для младших детей) или мундштуком (для старших детей). Ингаляционный путь доставки препаратов при остром бронхите у детей является предпочтительным; не рекомендуется рутинно использовать для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей препараты системного применения (пероральные формы селективных бета-2-адреномиметиков) в связи с высокой вероятностью развития побочных эффектов. При отсутствии признаков бронхообструктивного синдрома назначение препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей не обосновано.

При выборе ингаляционного устройства для терапии БА [36] необходимо учитывать предпочтения пациента и возможность правильного использования им того или иного ингалятора. Обычно длительная базисная небулайзерная терапия по-

казана пациентам, которые не могут пользоваться другими устройствами: детям младшего возраста и пожилым лицам. В нескольких ретроспективных исследованиях показано, что риск обострения и госпитализации ниже у детей, получающих будесонид через небулайзер, чем при использовании других ингаляционных устройств [37–39].

У детей и взрослых с лёгким и умеренным обострением БА небулайзер рекомендуется в качестве альтернативы другим устройствам для доставки короткодействующих бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов, что является более безопасной альтернативой системным препаратам. При тяжёлом обострении, когда у пациента возникают трудности с использованием дозированных ингаляторов, небулайзер является единственным средством, позволяющим быстро и относительно безопасно вводить большие дозы препаратов, а при необходимости — дополнять терапию раствором сульфата магния [40].

При муковисцидозе [41] небулайзер является преимущественным средством доставки бронхо- и муколитиков, антибиотиков и других препаратов, позволяя значительно снизить риски побочных явлений при длительной высокодозной терапии заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям, при ХОБЛ предпочтение отдаётся дозированным аэрозольным и порошковым ингаляторам [42]. Но поскольку это заболевание встречается у лиц пожилого и старческого возраста, небулайзер может быть альтернативным средством доставки при наличии препаратов в виде раствора. Данные исследований показывают, что эффективность лечения пациентов с ХОБЛ с помощью небулайзера аналогична таковой при использовании других устройств [43–45].

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

Техника ингаляции через небулайзер проста и не требует особой координации и обучения. Во время ингаляции пациент должен дышать спокойно, периодически делая глубокий вдох. Постоянное глубокое дыхание не рекомендуется из-за риска гипервентиляции. Дети обычно проводят ингаляцию на естественном дыхании.

У взрослых пациентов ингаляции предпочтительно проводить через мундштук, так как из-за анатомического строения оседание частиц в носовой полости больше, чем в ротоглотке [19]. Маска может применяться у детей младшего возраста, у пожилых пациентов, а также при необходимости проведения длительной ингаляции (более 20–30 мин) [18, 19]. Если ингаляция проводится через маску, она должна плотно прилегать к лицу, т. к. её использование увеличивает количество аэрозоля, попавшего на лицо, в глаза и нос. У младенцев

и детей высокая частота дыхания и малые калибры дыхательных путей приводят к снижению лёгочной депозиции препаратов на 15–20 % по сравнению со взрослыми пациентами [19]. Использование маски дополнительно увеличивает осаждение частиц аэрозоля во внелёгочном пространстве [46], что необходимо учитывать при подборе дозы лекарственного препарата.

Пациенты пожилого и старческого возраста при наличии когнитивных нарушений (например, болезнь Альцгеймера) или заболеваний, приводящих к нарушению двигательных функций (болезнь Паркинсона), не могут использовать ингаляторы, требующие координации движений, такие как дозирующие аэрозольные ингаляторы или ингаляторы сухого порошка. В этих случаях преимущество отдаётся небулайзерам. Так, у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями лёгких, регулярно использующих ингаляционные глюкокортикостероиды через небулайзер, были зарегистрированы снижение использования системных кортикостероидов и тенденция к меньшему количеству посещений отделения неотложной помощи и госпитализаций [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляционная терапия является краеугольным камнем в лечении пациентов со всем спектром респираторных заболеваний. Несмотря на то, что в современной медицине известно более 230 различных комбинаций ингаляционных устройств и лекарственных препаратов [47], небулайзеры уже полтора века показывают свою эффективность при многих заболеваниях как верхних, так и нижних дыхательных путей – БА, ХОБЛ, муковисцидозе, бронхоэктатической болезни и др. Наибольшую приверженность небулайзерная терапия приобрела у пациентов, которые не хотят или не могут использовать другие средства доставки (пациенты детского, пожилого и старческого возраста, а также пациенты с когнитивными нарушениями или заболеваниями, приводящими к нарушению двигательных функций). Выбор врачей и пациентов обусловлен простотой дыхательного манёвра и разнообразием лекарственных препаратов, представленных для аэрозольной терапии.

Постоянные технологические усовершенствования небулайзеров, разработка новых лекарственных препаратов (например, с добавлением липосом) [48] свидетельствуют об актуальности небулайзерной терапии при заболеваниях органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Geddes D. The history of respiratory disease management. *Medicine (Abingdon)*. 2016; 44(6): 393-397. doi: 10.1016/j.mpmed.2016.03.006
- Sanders M. Inhalation therapy: An historical review. *Prim Care Respir J*. 2007; 16(2): 71-81. doi: 10.3132/pcrj.2007.00017
- Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: A chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017; 30(1): 20-41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297
- Clark AR. Medical aerosol inhaler: Past, present, and future. *Aerosol Sci Technol*. 1995; 22(4): 374-391. doi: 10.1080/02786829408959755
- Nikander K, Sanders M. The early evolution of nebulizers. *Medicamundi*. 2010; 54: 47-53.
- Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001; 18(1): 228-242. doi: 10.1183/09031936.01.00220001
- Hess DR. Nebulizers: Principles and performance. *Respir Care*. 2000; 45(6): 609-622.
- Gardenhire DS, Burnett D, Strickland S, Myers TR. *A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists*; 4th ed. Irving, Texas: American Association for Respiratory Care; 2017.
- Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, van der Molen T, Dandurand RJ, et al. "Trying, but failing" – The role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(5): 823-832. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.002
- Chandel A, Goyal AK, Ghosh G, Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed Pharmacother*. 2019; 112: 108601. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108601
- McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G, O'Toole C, Joyce M, Byrne MA, et al. Investigation of the quantity of exhaled aerosols released into the environment during nebulisation. *Pharmaceutics*. 2019; 11(2): 75. doi: 10.3390/pharmaceutics11020075
- Hatley RH, Byrne SM. Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: Are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information? *Med Devices (Auckl)*. 2017; 10: 17-28. doi: 10.2147/MDER.S125104
- Posa D, Pizzulli A, Wagner P, Perna S, Hofmaier S, Matricardi PM, et al. Efficacy and usability of a novel nebulizer targeting both upper and lower airways. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 89. doi: 10.1186/s13052-017-0400-x
- Skaria S, Smaldone GC. Omron NE U22: Comparison between vibrating mesh and jet nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010; 23(3): 173-180. doi: 10.1089/jamp.2010.0817
- Осипов Л.В. (ред.). Применение ультразвуковых и компрессорных ингаляторов (небулайзеров) для лечения заболеваний дыхательных путей и легких. М.; 2014. [Osipov LV (ed.). *The use of ultrasonic and compressor inhalers (nebulizers) for the treatment of respiratory tract and lungs diseases*. Moscow; 2014. (In Russ.)].
- Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care*. 2005; 50(10): 1313-1322.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American

College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005; 127(1): 335-371. doi: 10.1378/chest.127.1.335

18. Everard ML. Inhalation therapy for infants. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003; 55(7): 869-878. doi: 10.1016/s0169-409x(03)00082-6

19. Sturm R. Bioaerosols in the lungs of subjects with different ages – Part 1: Deposition modeling. *Ann Transl Med*. 2016; 4(11): 211. doi: 10.21037/atm.2016.05.62

20. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37(6): 1308-1331. doi: 10.1183/09031936.00166410

21. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. *Пульмонология*. 2011; (6): 17-41. [Modern inhalational devices for treatment of respiratory disease: Task Force report of European Respiratory Society and the International Society for Aerosols in Medicine. *Pulmonologiya*. 2011; (6): 17-41. (In Russ.)].

22. Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких. *Русский медицинский журнал*. 2006; 7: 521-524. [Chuchalin AG, Knyazheskaya NP, Potapova MO. Using nebulizers in inhalation therapy of chronic obstructive pulmonary diseases. *Russian Medical Journal*. 2006; 7: 521-524. (In Russ.)].

23. Геппе Н.А., Мокина Н.А. *Современная ингаляционная терапия: практическое руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Geppe NA, Mokina NA. *Modern inhalation therapy: Practical guide for physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)].

24. Barta SK, Crawford A, Roberts CM. Survey of patients' views of domiciliary nebuliser treatment for chronic lung disease. *Respir Med*. 2002; 96(6): 375-381. doi: 10.1053/rmed.2001.1292

25. Smaldone GC, Cruz-Rivera M, Nikander K. *In vitro* determination of inhaled mass and particle distribution for budesonide nebulizing suspension. *J Aerosol Med*. 1998; 11(2): 113-125. doi: 10.1089/jam.1998.11.113

26. O'Doherty MJ, Miller RF. Aerosols for therapy and diagnosis. *Eur J Nucl Med*. 1993; 20(12): 1201-1213. doi: 10.1007/BF00171019

27. Kamin W, Erdnüss F, Krämer I. Inhalation solutions – which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers – update 2013. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(3): 243-250. doi: 10.1016/j.jcf.2013.09.006

28. Союз педиатров России. *Клинические рекомендации: Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (дети)*. 2022. [The Union of Pediatricians of Russia. *Clinical guidelines: Acute respiratory viral infection (children)*. 2022. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2

29. Albu S. Novel drug-delivery systems for patients with chronic rhinosinusitis. *Drug Des Devel Ther*. 2012; 6: 125-132. doi: 10.2147/DDDT.S25199

30. Farzal Z, Basu S, Burke A, Fasanmade OO, Lopez EM, Bennett WD, et al. Comparative study of simu-

lated nebulized and spray particle deposition in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9(7): 746-758. doi: 10.1002/alr.22324

31. Macias-Valle L, Psaltis AJ. A scholarly review of the safety and efficacy of intranasal corticosteroids preparations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2021; 100(5): 295-301. doi: 10.1177/0145561320967727

32. Work group of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Consensus document for prescription of nebulization in rhinology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014; 131(6): 371-374. doi: 10.1016/j.anorl.2014.07.004

33. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и анти-микробной химиотерапии, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. *Клинические рекомендации: Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит (взрослые, дети)*. 2021. [The Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, National Medical Association of Otorhinolaryngologists. *Clinical guidelines: Acute obstructive laryngitis (croup) and epiglottitis (adults, children)*. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/352_2

34. Johnson DW. Croup. *BMJ Clin Evid*. 2014; 2014: 0321.

35. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и анти-микробной химиотерапии, Российское респираторное общество. *Клинические рекомендации: Бронхит (дети)*. 2021. [The Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Russian Respiratory Society. *Clinical guidelines: Bronchitis (children)*. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2

36. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. *Клинические рекомендации: Бронхиальная астма (взрослые, дети)*. 2021. [Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, The Union of Pediatricians of Russia. *Clinical guidelines: Bronchial asthma (adults, children)*. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2

37. Camargo CA Jr, Ramachandran S, Ryskina KL, Lewis BE, Legorreta AP. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(10): 1054-1061. doi: 10.2146/ajhp060256

38. McLaughlin T, Leibman C, Patel P, Camargo CA Jr. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(6): 1319-1328. doi: 10.1185/030079907X188170

39. Melani AS. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. *Respir Care*. 2012; 57(7): 1161-1174. doi: 10.4187/respcare.01414

40. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate

in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11(11): CD003898. doi: 10.1002/14651858.CD003898.pub6

41. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. *Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз) (взрослые, дети)*. 2021. [The Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, Russian Society of Transplantation, Association of Children's Doctors of the Moscow Region. *Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis) (adults, children)*. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2

42. Российское респираторное общество. *Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких*. 2021. [Russian Respiratory Society. *Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease*. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2

43. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler

devices in asthma and chronic obstructive airways disease: A systematic review of the literature. *Health Technol Assess.* 2001; 5(26): 1-149. doi: 10.3310/hta5260

44. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Cavalli F, Ora J, Puxeddu E, et al. Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices. *Respir Med.* 2017; 124: 6-14. doi: 10.1016/j.rmed.2017.01.006

45. Tashkin DP. A review of nebulized drug delivery in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 2585-2596. doi: 10.2147/COPD.S114034

46. Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, Koshibu T, Izawa M, Takeshita Y, et al. Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. *J Asthma.* 2002; 39(4): 337-339. doi: 10.1081/jas-120002291

47. Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff)*. 2018; 14(3): 216-224. doi: 10.1183/20734735.020318

48. Hickey AJ. Emerging trends in inhaled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020; 157: 63-70. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.006

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 авторе

Буйнова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2603-0051

Для переписки

Буйнова Светлана Николаевна, 33s1@rambler.ru

Получена 21.11.2022
Принята 25.12.2022
Опубликована 27.03.2023

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 author

Svetlana N. Buynova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Clinical Allergiology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID: 0000-0002-2603-0051

Corresponding author

Svetlana N. Buynova, 33s1@rambler.ru

Received 21.11.2022
Accepted 25.12.2022
Published 27.03.2023

МЕТОДЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ. ЛЕКЦИЯ

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

Современная генетика использует целый ряд методов, которые являются её инструментами в познании сущности наследственной патологии человека. Методы генетики, как правило, используются совместно. Понимание возможностей методов изучения генетики человека является залогом успешной диагностики наследственных заболеваний.

В лекции представлены методы изучения современной генетики. Показано, что клиническая генетика оперирует целым рядом методов, которые позволяют успешно решать поставленные перед ней задачи. К методам современной генетики относятся: генеалогический, клинический, цитогенетический, молекулярно-цитогенетический, молекулярно-генетический, популяционный, близнецовый, дерматоглифический, биоинформационный, биохимический, параклинический, биоинженерный методы и метод моделирования. Все методы имеют прикладное значение и помогают поставить диагноз, а также предсказать развитие заболевания.

Методы генетики используют в диагностических схемах при постановке диагноза наследственного заболевания. В клинической практике, как правило, вначале применяют методы, имеющие наименьшую стоимость, а затем прибегают к более точным, современным, но и дорогостоящим методикам. Это позволяет установить диагноз даже самого редкого наследственного заболевания.

Ключевые слова: генетика, методы генетики, молекулярно-генетическая диагностика, генотерапия

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Методы современной генетики. Лекция. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 60-71. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-60-71

METHODS OF MODERN GENETICS. LECTURE

Tkachuk E.A. ^{1,2}, Seminsky I.Z. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Modern genetics uses a number of methods that are its tools in understanding the essence of human hereditary pathology. Genetic methods are usually used together. Understanding the possibilities of methods for studying human genetics is the key to successful diagnosis of hereditary diseases.

The lecture presents methods for studying modern genetics. It is shown that clinical genetics operates with a number of methods that allow successfully solving the tasks assigned to it. The methods of modern genetics include: genealogical, clinical, cytogenetic, molecular cytogenetic, molecular genetic, population, twin, dermatoglyphic, bioinformatic, biochemical, paraclinical, bioengineering methods and modeling method. All methods are of practical importance and help to make a diagnosis and predict the development of the disease.

Methods in genetics are used in diagnostic schemes when making a diagnosis of a hereditary disease. In clinical practice, as a rule, methods with the lowest cost are used first, and then more accurate, modern, but also expensive methods are resorted to. This allows to establish the diagnosis of even the rarest hereditary disease.

Key words: *genetics, genetic methods, molecular genetic diagnostics, gene therapy*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Z. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 60-71. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-60-71

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современная генетика имеет в своём арсенале целый ряд методов, которые позволяют ей развиваться, совершать новые открытия и расширять возможности для диагностики наследственной патологии. Многие методы в генетике используются совместно, некоторые принадлежат исключительно генетике, некоторые имеют широкий спектр применения. Понимание возможностей методов генетики является залогом успешной диагностики наследственных заболеваний.

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Генеалогический метод широко используется не только в генетике, но и в других медицинских специальностях. Его целью является выявление наследственного характера заболевания. Этот метод является одним из старейших методов генетики, однако, несмотря на его рутинность и некоторую субъективность, он до сих пор является одним из основных при диагностике наследственных заболеваний [1]. Часто этот метод называют клинико-генеалогическим, подчёркивая его тесную связь с клиническими проявлениями заболевания [2].

Генеалогический метод — это метод составления родословной пациента для определения типа

наследования, пенетрантности, интенсивности мутационного процесса, определения группы сцепления генов, принадлежности гена к определённой хромосоме, наличия взаимодействия генов и вероятности рождения у пробанда ребёнка с изучаемым или альтернативным ему признаком [3]. С помощью генеалогического метода можно диагностировать заболевания с менделирующими признаками, наследуемыми по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам, сцепленные с полом (X-доминантные, X-рецессивные, Y-сцепленные или голландрические) [4], а также заболевания с митохондриальным типом наследования. Заболевания с неменделирующим типом наследования, такие как эпигенетические, мультифакториальные болезни (с полигенным типом наследования), заболевания микросателлитных tandemных повторов, заболевания митохондрий с ядерным типом наследования, выявить с помощью генеалогического метода можно, но определить тип наследования, как правило, нельзя [4, 5].

Митохондриальное (цитоплазматическое) наследование относится к неменделирующим признакам и связано с передачей митохондриальной ДНК только от матери. Этот тип наследования можно выявить при генеалогическом анализе. При митохондриальном наследовании больная мать передаёт заболевание митохондрий всем своим детям, а у больного отца рождаются только

ТАБЛИЦА 1

ПРИЗНАКИ МЕНДЕЛЕВСКИХ ТИПОВ НАСЛЕДОВАНИЯ [4]

Тип наследования	Особенности заболевания у лиц разного пола	Особенности передачи в родословной
Аутосомно-доминантный (рис. 1)	Мужчины и женщины болеют в равной пропорции	«Вертикальный» тип передачи: больные во многих поколениях родословной (практически в каждом поколении). Передача от лица любого пола лицу любого пола.
Аутосомно-рецессивный (рис. 2)	Мужчины и женщины болеют в равной пропорции	«Горизонтальный» тип передачи: больные в одном поколении. Имеются «пропуски» поколений (т. е. поколения, не имеющие больных потомков). Имеют место кровнородственные браки.
X-сцепленный доминантный (рис. 3)	Болеют мужчины и женщины с преобладанием женщин. Женщины поражены в меньшей степени, чем мужчины. В случае летальных для мальчиков болезней поражены только девочки; наблюдаются спонтанные аборт в семье.	Поражённые мужчины могут передавать заболевание своим дочерям, но не сыновьям. Передача от мужчины к мужчине исключает X-сцепленный тип наследования
X-сцепленный рецессивный (рис. 4)	Как правило, больны мужчины	«Диагональный» тип передачи: мужчины не могут передавать заболевание своим сыновьям. Возможна передача только внуку от деда через его дочь, которая является непоражённой облигатной носительницей
Сцепленный с Y-хромосомой (рис. 5)	Болеют только мужчины	Поражённые мужчины могут передавать заболевание только своим сыновьям

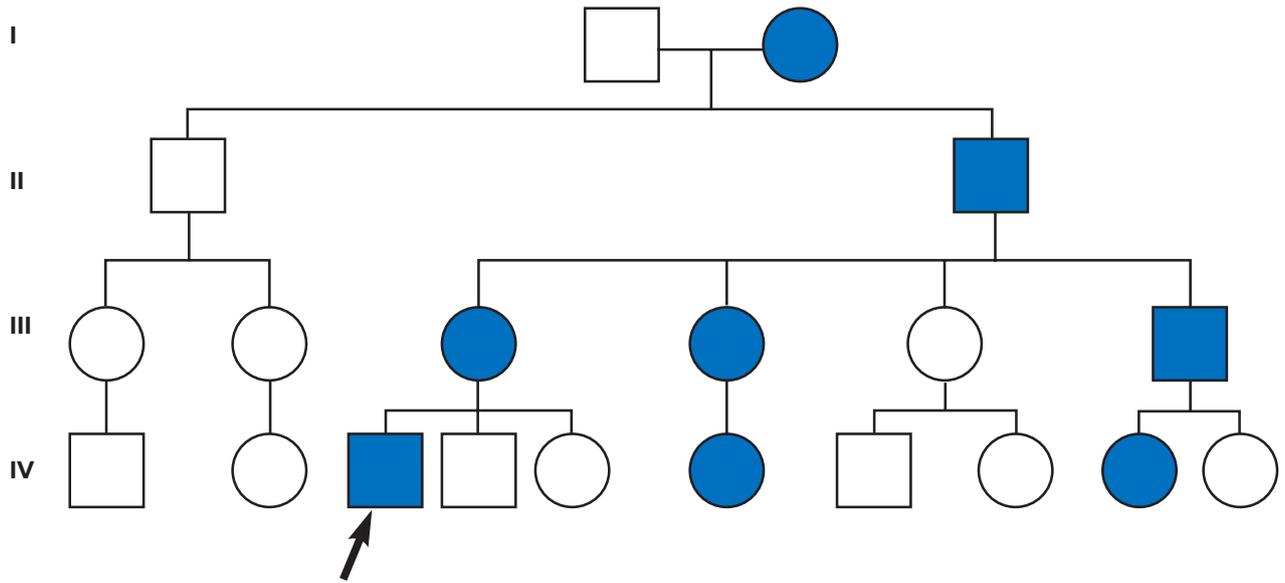


РИС. 1. Аутосомно-доминантный тип наследования

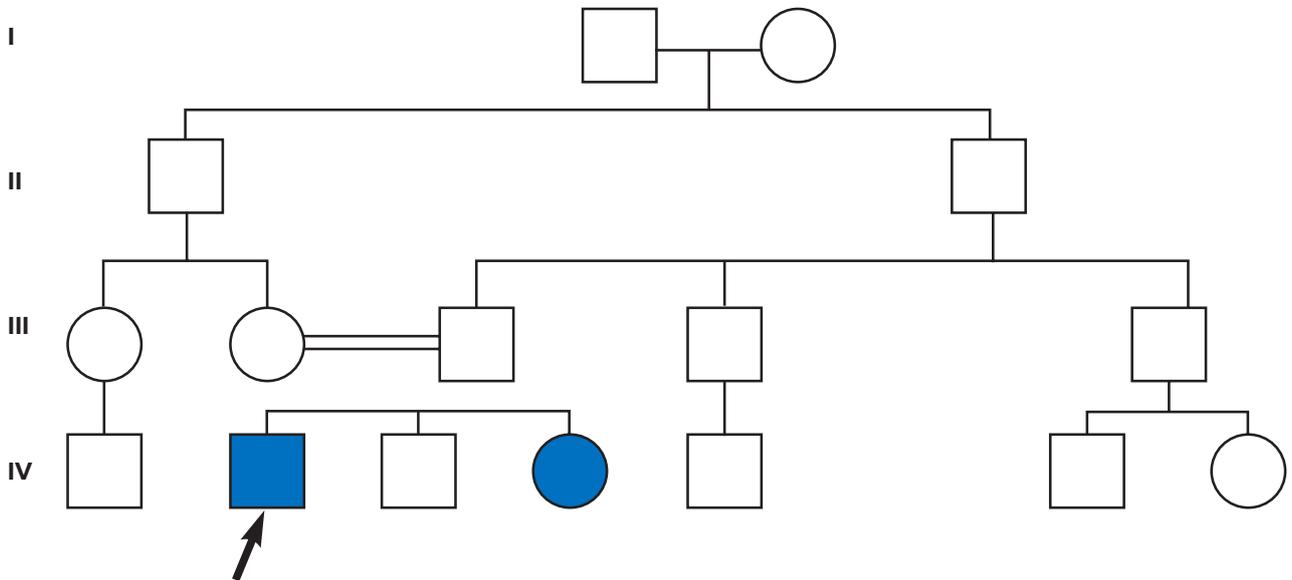


РИС. 2. Аутосомно-рецессивный тип наследования

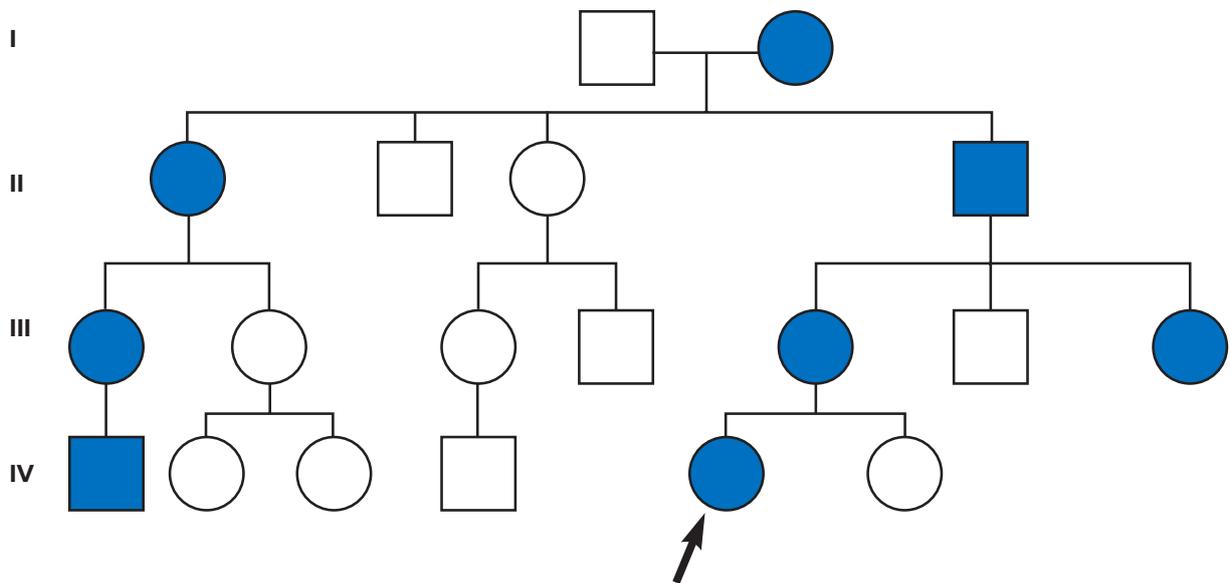


РИС. 3. X-сцепленный доминантный тип наследования

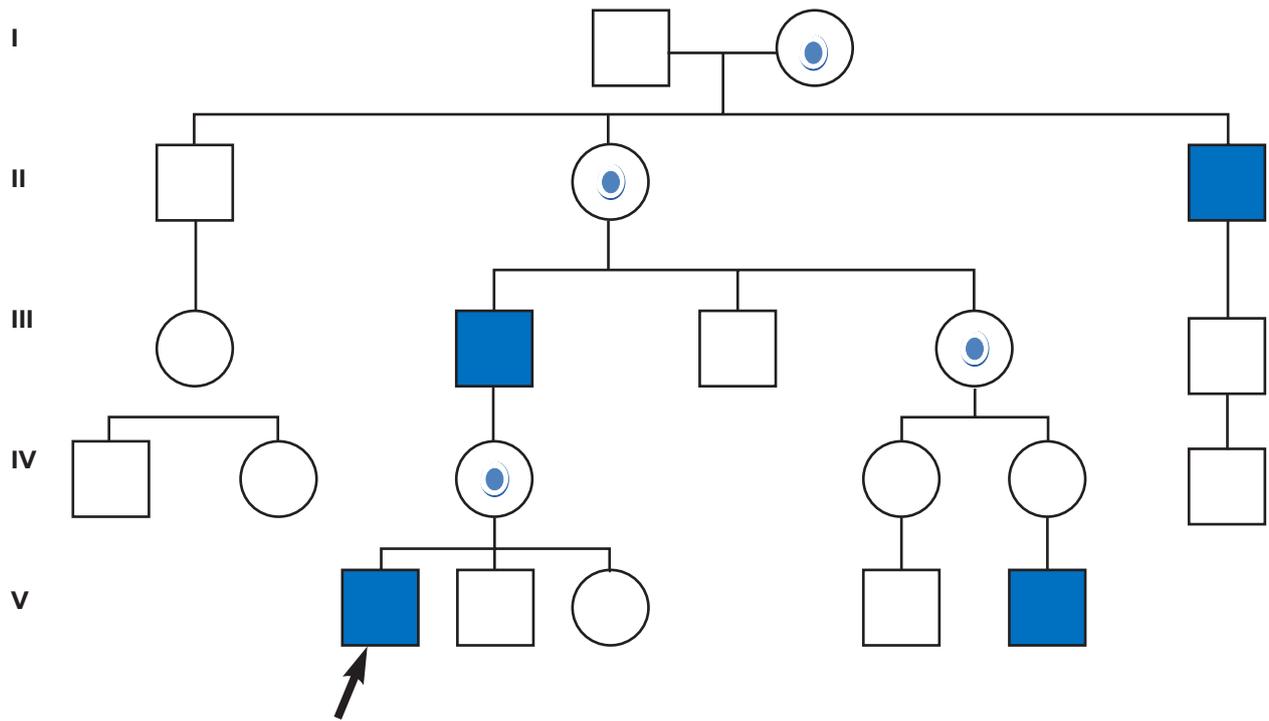


РИС. 4. X-сцепленный рецессивный тип наследования

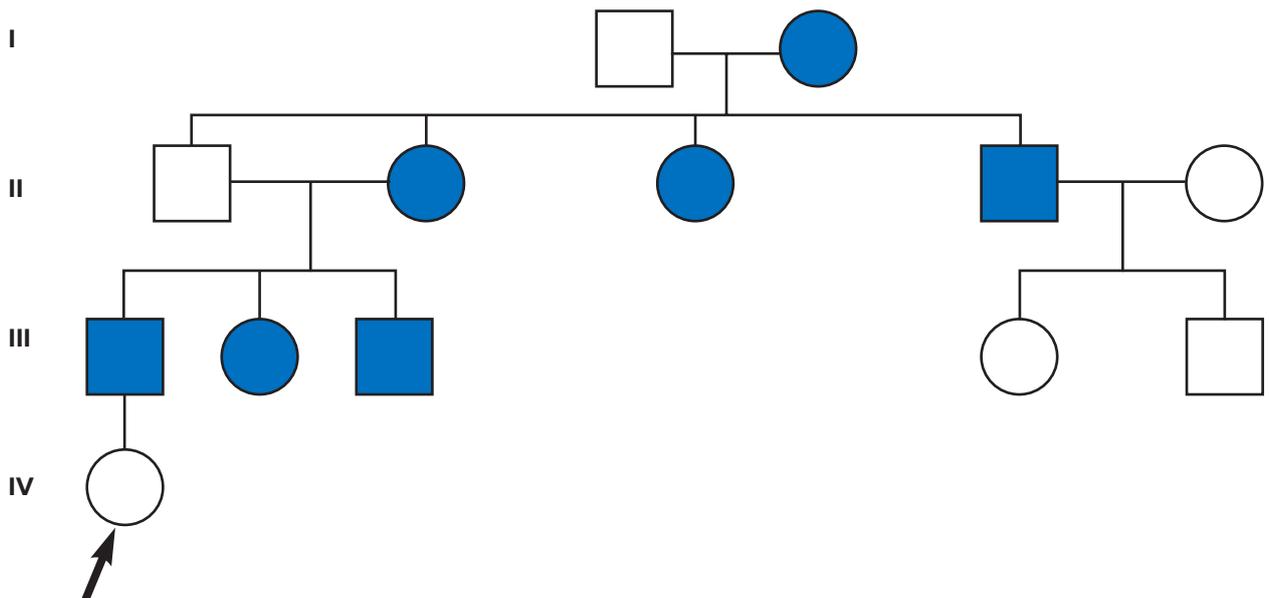


РИС. 5. Сцепленный с Y-хромосомой тип наследования

здоровые дети [4]. Клинически митохондриальные болезни характеризуются разной интенсивностью проявлений и сроками манифестации заболевания, что связано с неполной пенетрантностью, переменной экспрессивностью и плеiotропией признаков митохондриальных болезней, и объясняется гомо- и гетероплазмией митохондриальной ДНК (рис. 6) [4].

При составлении генеалогического дерева соблюдают следующие правила:

1. Каждое поколение должно находиться на одной горизонтали или радиусе.

2. Поколения нумеруются римскими цифрами, а члены поколения по старшинству – арабскими.

3. Составление родословной начинают от пробанда, которого обозначают стрелкой.

4. Одновременно можно анализировать только 2 заболевания или признака.

Ценность генеалогического метода не уменьшается с годами, несмотря на появление новых современных и точных методов диагностики. Он позволяет существенно сузить круг заболеваний для дифференциальной диагностики наследственной патологии [4, 5].

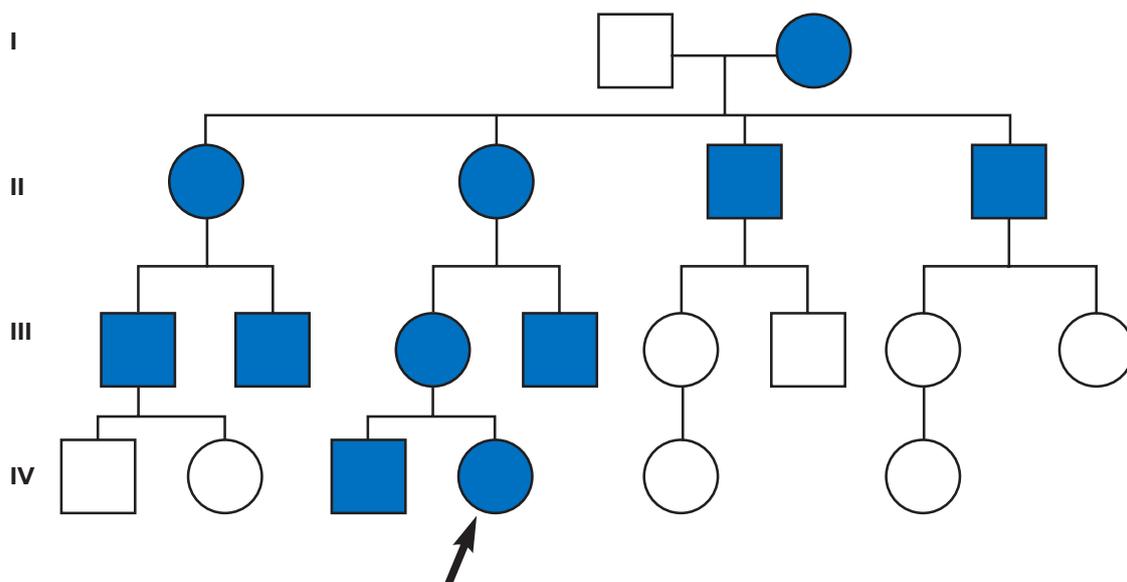


РИС. 6. Митохондриальный тип наследования

КЛИНИЧЕСКИЙ МЕТОД

Клинический метод основан на тщательном осмотре пациента, включает синдромологический подход и выявление малых и больших аномалий развития [1–3, 6].

Синдромальный подход в генетике понимается в двух разных смыслах. Первый связан с известным каждому врачу понятием «синдром» как совокупность симптомов, объединённых общим патологическим процессом. Второй является, как правило, авторским описанием клинического проявления наследственного заболевания и указывает на нарушение в структуре генома. Оба подхода не противоречат друг другу, а, скорее, дополняют и используются совместно [1–3, 6].

Первый подход позволяет установить характер патогенетических изменений в организме и помогает в диагностике (например, синдром аутистических проявлений, синдром гепатомегалии, синдром нарушения роста). Второй подход даёт определение заболеванию и является диагнозом (синдром ломкой X-хромосомы, синдром Слая, синдром Нунан) [1–3, 6].

В данном контексте все наследственные заболевания имеют характерные синдромологические проявления, которые помогают заподозрить наследственный характер патологии, а также служат дифференциально-диагностическими критериями в структуре наследственных заболеваний [1, 2].

Наследственная патология имеет характерные клинические проявления: семейный характер заболевания; хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее течение; специфические симптомы наследственных болезней; множественные патологические изменения органов и систем; плейотропное действие гена (множественное действие гена); врождённый характер заболевания (понятия «врож-

дённое заболевание» и «наследственное заболевание» не однозначны); «резистентность» к наиболее распространённым методам терапии. Эти признаки позволяют заподозрить наследственный характер заболевания и далее использовать синдромологическую диагностику. В клинической генетике часто выделяют такие синдромы, как синдром костных дизморфий, нарушение роста, интеллектуальные нарушения, нарушения слуха и зрения, эндокринопатии, кардиомиопатии и др. [1, 2].

Аномалии развития, как большие, так и малые, практически всегда (в 90–95 % случаев) указывают на наследственный характер патологии и позволяют поставить диагноз. Идентификация больших аномалий развития фактически и определяет диагноз. Малые аномалии развития (МАР) или, в старой терминологии, «стигмы дизэмбриогенеза» указывают, что при внутриутробном развитии имело место негативное влияние внешних или внутренних (генетических) факторов. В норме таких МАР может быть не более 5–7, но в большем количестве они указывают на значимое нарушение развитие организма и служат специфическими диагностическими признаками наследственной патологии [1–3].

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Этот метод является основой такого раздела генетики, как цитогенетика, и изучает цитологические принципы наследственности и изменчивости, структуру и функции хромосом, позволяет выявить геномные и хромосомные мутации. Термин «цитогенетика» введён в 1903 г. В. Саттоном [4].

Цитогенетический метод появился в генетике с развитием световой и электронной микроскопии и позволил оценить состояние хромосомного аппара-

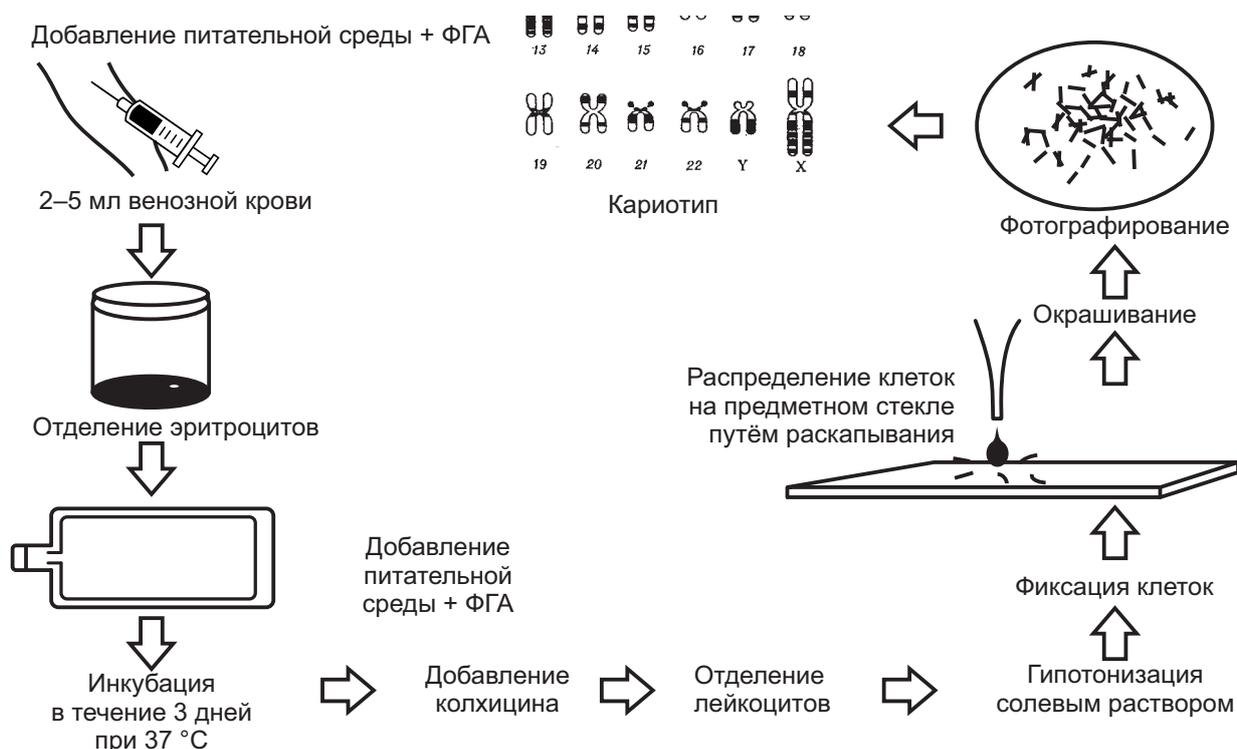


РИС. 7. Схема получения кариограммы [2]

рата клетки. Хроматин в клетке находится в ядре в рыхлом состоянии, и для того, чтобы увидеть хромосомы, нужно заставить клетку делиться, тогда хромосомы в клетке перейдут в спирализованное состояние и их можно будет увидеть в микроскоп. Поэтому для оценки хромосом используют клетки, имеющие ядро и способные делиться вне организма. Как правило, это лейкоциты или буккальный эпителий. Клетки помещают в термостат на 3 суток при температуре тела (37 °C) и сначала добавляют фитогемагглютинин (ФГА) (он заставляет клетки делиться), а затем колхицин (он останавливает деление на стадии метафазы). Клетки, вступившие в стадию метафазы, окрашивают с помощью G-метода и фотографируют с помощью светового микроскопа. Далее полученный набор хромосом, который является кариотипом, распределяют по внешнему виду на пары хромосом, используя так называемую Денверскую классификацию. Полученное таким образом изображение хромосом называется кариограммой (рис. 7), а применяемый цитогенетический метод называется кариотипированием [4].

Полученные с помощью этого метода хромосомы можно окрашивать не только с помощью G-метода, но и с помощью C-метода (Comparative Genome Hybridization). В этом случае становятся видны районы хромосом, имеющие разную степень спирализованности, и тогда хромосомы можно идентифицировать по этим районам, используя Парижскую систему классификации хромосом [4].

С помощью метода кариотипирования в основном диагностируют хромосомные болезни.

Ещё один метод, который тоже относится к цитогенетическим методам, — это определение тельца Барра. Дело в том, что, как сказано выше, генетический материал в ядре деспирализован (т. е. располагается рыхло). Но если ядро содержит две X-хромосомы, то одна X-хромосома будет находиться в рабочем, т. е. в деспирализованном состоянии, а вторая в качестве запасной будет спирализована. Эта спирализованная X-хромосома видна при специальном окрашивании в виде тельца Барра (рис. 8) [7].



РИС. 8. Тельце Барра [7]

По количеству телец Барра можно определить пол или обнаружить аномалии пола. Количество X-хромосом в клетке будет определяться по формуле: количество телец Барра + 1. Этот метод используется в качестве экспресс-диагностики определения полового хроматина [7].

МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Включает два основных метода, основанных на процессе гибридизации нуклеиновых кислот: флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH, fluorescence *in situ* hybridization) и сравнительной геномной гибридизации (CGH, comparative genomic hybridization) [5].

Гибридизация *in situ* основана на взаимодействии заранее помеченной флюорохромами однонитиевой ДНК (ДНК-зонд) и исследуемого образца ДНК. В начале в образце материала от пациента необходимо получить одонитевые последовательности ДНК путём денатурации. Далее воссоединяют полученные образцы одонитевых ДНК с последовательностями нуклеиновых кислот ДНК-зонда. Этот процесс и называется гибридизацией и проходит в препарате метафазных хромосом и в интерфазном ядре. В результате образуются двунитевые молекулы ДНК. Те молекулы ДНК, нуклеотидная последовательность которых смогла по принципу комплементарности присоединить ДНК-зонд, оказываются мечеными, их видно с помощью флюоресцентного микроскопа и можно проанализировать последовательности их нуклеотидов. Ограничение (разрешающая способность) метода определяется минимальным размером последовательности хромосомной ДНК (количеством нуклеотидов), которую возможно зафиксировать любым методом детекции. С помощью этого метода можно «прочитать» нуклеотидный состав конкретной хромосомы или её отдельного участка, определить количество отдельных хромосом в клетке и их перестройки [5].

Сравнительная геномная гибридизация (aCGH) основана на сравнении двух образцов генетического материала – исследуемого и контрольного. Контрольный образец имеет заведомо известные характеристики: принадлежит мужчине/женщине, является нормальным. Оба образца метятся зондами, наносятся на микрочип, несущий последовательности одониточных нуклеотидов (охватывают длину всех хромосом). Проводится реакция гибридизации. По соответствию интенсивности сигналов судят о численности нуклеотидов в участке хромосомы, определяя нехватку или удвоение хромосомы. Метод применяют в пренатальной и постнатальной диагностике врождённых пороков развития, онкологической патологии, диагностике микроделеционных

и микродупликационных изменений одномоментно во всём геноме [5].

Спектроскопический анализ хромосом (SKY, spectral karyotyping) проводят с использованием набора специфических зондов с разными красителями. Каждая пара хромосом обладает уникальными спектральными характеристиками. Используемые флюоресцентные красители, имеющие сродство к конкретным участкам хромосом, позволяют определить искомого пару хромосом. Анализ кариотипа значительно облегчается, потому что гомологичные хромосомы имеют один и тот же цвет, а аберрации становятся легко различимыми. Благодаря такому подходу удаётся точно описать множественные структурные перестройки хромосом, происходящие в опухолевых клетках [5].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Молекулярно-генетические методы сегодня являются как более современными и сложными, так и более дорогостоящими. Отличие этих методов от молекулярно-цитогенетических состоит в том, что эти методы не зависят от спирализации хромосом на момент исследования. Одно из названий этих методов – ДНК-диагностика. К ним относятся: полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование, блот-гибридизация по Саузерну, гибридизационные биочипы, полногеномный анализ. Методы ДНК-диагностики позволяют выявить мутации непосредственно в гене [4, 5].

В основе ПЦР лежит многократное увеличение малых концентраций фрагментов ДНК с помощью амплификатора. Используется специфический праймер (искусственно созданная последовательность нуклеотидов, комплементарная определённому участку исходной ДНК), позволяющий идентифицировать искомого последовательность нуклеотидов. Преимущество метода заключается в возможности анализа малого количества биологического материала [4, 5].

Секвенирование – метод, позволяющий исследовать последовательность нуклеотидов в ДНК, причём как белок-кодирующие участки (секвенирование экзома), так и всю последовательность, включая некодирующие «молчащие» области генома (полногеномное секвенирование генома) [5].

Существуют два основных метода секвенирования ДНК – химический и ферментативный. Химический метод (по Максаму – Гилберту) заключается в расщеплении меченых участков ДНК с помощью химических веществ (химическая деградация). Метод разработан Алланом Максамом и Уолтером Гилбертом в 1976 г. Концентрация и длительность воздействия реагента подбираются таким образом, что происходит модификация нуклеотидов только одного типа (например, только цитозинового). Далее происходит разделение

по меченым участкам с помощью электрофореза в агарозном геле [5].

Ферментативный метод заключается в синтезе участка изучаемой цепи ДНК с помощью остановки процесса на заданном основании путём присоединения дидезоксинуклеотида. Реакция происходит в несколько этапов: гибридизация участка ДНК с праймером, ферментативный синтез ДНК, денатурация с образованием однониточных нуклеотидных последовательностей разной длины (содержащие праймер), электрофорез в полиакриламидном геле. Метод был разработан Фредериком Сэнгером в 1977 г. [5].

Сегодня развиваются методы секвенирования ДНК нового поколения (NGS, next generation sequencing), основанные на секвенировании ДНК-чипов во время интерактивных циклических ферментативных реакций, позволяющие одновременно читать несколько участков ДНК [5].

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ МЕТОД

Этот метод, который изучает распространённость наследственных заболеваний или признаков в популяциях. Развитие популяций характеризуется условиями, в которых они существуют. По характеру изолированности популяции могут разделяться на панмиктические (население крупного города), демы (относительно небольшая группа людей, живущих на ограниченной территории и составляющих браки между собой), изоляты (небольшие, генетически изолированные популяции внутри которых совершаются браки). Типы популяций отличаются друг от друга численностью, частотой внутригрупповых браков, долей иммигрантов, приростом населения; в них также может проследиваться эффект основателя. Популяция характеризуется следующими показателями: генофонд (совокупность генотипов всех членов популяции); частота генов; частота генотипов; частота фенотипов; система браков; факторы, изменяющие частоты генов [2].

Для изучения частот встречаемости определённых генов и генотипов, в том числе наследственной патологии, используется закон Харди – Вайнберга. Закон Харди – Вайнберга постулирует, что при свободном скрещивании, отсутствии миграций особей относительная частота индивидуумов с каждым из аллелей генов будет оставаться в популяции постоянной из поколения в поколение. Закон Харди – Вайнберга в 1908 г. независимо друг от друга открыли Харди и Вайнберг, высчитав математическую модель сохранения генетического равновесия в популяции. Было сформулировано, что «частота генотипов по определённому гену в популяции остаётся постоянной в ряду поколений и соответствует уравнению

$$p^2 + 2pq + q_2 = 1» [2],$$

где: p^2 – частота как доля от единицы гомозигот по одному аллелю (например, доминантному – AA);

q^2 – частота гомозигот по другому аллелю (aa);

$2pq$ – частота гетерозигот (Aa);

p – частота в популяции первого аллеля (A);

q – частота второго аллеля (a).

При этом $p + q = 1$, или $A + a = 1$.

Благодаря этому закону мы достаточно точно можем определить частоту встречаемости определённой патологии в исследуемой популяции. Это помогает значительно сузить дифференциально-диагностические ряды наследственной патологии в зависимости от принадлежности пациента к определённой популяции (например, в популяции, выделенной по национальному признаку). При этом всегда надо помнить о том, что изменение равновесия генотипов и аллелей в популяциях происходит постоянно, под влиянием мутационного процесса, популяционных волн, изоляций, естественного отбора, дрейфа генов, эмиграции и иммиграции, а также инбридинга. Этот процесс является частью эволюции [2].

БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Близнецовый метод – один из самых старых методов в генетике, был предложен Фрэнсисом Гальтоном. Выделение среди близнецов однойцевых (монозиготных) и двуяйцевых (дизиготных) дали возможность оценить степень влияния наследственности и среды на развитие какого-либо признака, а также изучить явления конкордантности (сходства по изучаемому признаку, выраженного в процентах) и дискордантности (отсутствия признака у одного из близнецов) [2].

Было показано, что наследуемость признака можно оценить по формуле:

$$H = \frac{(\% \text{ сходства ОБ} - \% \text{ сходства ДБ})}{(100 - \% \text{ сходства ДБ})},$$

где: H – коэффициент наследственности;

ОБ – однояйцевые близнецы;

ДБ – двуяйцевые близнецы.

Таким образом, если $H = 1$, то признак полностью определяется наследственным компонентом; если $H = 0$, то признак определяется только влиянием среды; при H, близком к 0,5, признак определяется примерно одинаковым влиянием наследственности и среды [2].

Благодаря этому методу появилась возможность разделить всю наследственную патологию на группы заболеваний: наследственные болезни (наследуемость 1–0,7 %: фенилкетонурия, гомоцистинурия); мультифакториальные (наследуемость 0,4–0,6 %: артериальная гипертензия, шизофрения); зависящие от среды (наследуемость 0–0,3 %: инфекционные, профессиональные заболевания).

Благодаря этому методу были изучены пенетрантность аллелей генов и экспрессивность [2].

ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЙ МЕТОД

Дерматоглифика начала развиваться в XVII–XVIII веках вместе с работами Марчело Мальпиги, описавшим микроскопическое строение кожи, и Яна Эвангелиста Пуркине, опубликовавшего свою работу, посвящённую отпечаткам пальцев. Как метод генетики дерматоглифика была предложена в 1961 г. Дж. Каммингсом и Ч. Мидло. А в 1982 г. Фрэнсис Гальтон предложил классификацию узорных типов, позволившую использовать этот метод для идентификации личности в криминалистике, судебной медицине, при определении зиготности близнецов и в антропологии [2, 3].

Метод основан на изучении кожного рисунка на пальцах, ладонях и стопах. В отличие от других частей тела, эти поверхности имеют эпидермальные выступы (гребни), образующие сложные узоры, которые не повторяются ни у одного человека. Метод предполагает анализ рисунка и поиск соответствий наследственным заболеваниям. В настоящий момент диагностические критерии разработаны для таких заболеваний, как синдромы Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера, Дауна, Рубинштейна – Тейби, де Ланге и др. [2].

Одним из вариантов этого метода является дактилоскопия, широко используемая в криминалистике [2].

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ МЕТОД

Данный метод позволяет создать алгоритмы расшифровки и анализа полученных последовательностей нуклеотидных оснований, полученных с помощью других методов, в том числе секвенирования. При секвенировании генома получают последовательность нуклеотидов в исследуемом отрезке ДНК. Для того чтобы понять, каким генам он соответствует, нужно сравнить последовательность в исследуемом образце с уже известными последовательностями в геноме. Для этого разрабатывается программное обеспечение, позволяющее провести это сравнение автоматически [1].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Большинство форм наследственной патологии изменяет метаболизм организма. Поэтому практически все известные в широкой практике биохимические методы используются и в генетике. Однако некоторые наследственные на-

рушения связаны с появлением специфических изменений в метаболизме. Биохимическими маркерами наследственной патологии могут служить ферменты (активность которых изменяется по сравнению с контролем), первичные и вторичные метаболиты. В генетике принято оценивать биохимический фенотип на уровне метаболитов. Для этих целей применяют различные виды хроматографии, часто в сочетании с масс-спектрометрическим анализом. Это позволяет оценить множество соединений в одном образце. К этим методам относятся: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), тандемная масс-спектрометрия (МС/МС). Используя биохимический подход, можно диагностировать наследственные нарушения обмена по изменению концентрации метаболита [1].

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Данная группа методов основана на диагностике различных клинических проявлений, поэтому включает биохимические, иммунологические, гематологические, эндокринологические, электрофизиологические, рентгенологические и другие методы. К параклиническим методам также относится ряд проб, предложенных для ориентировочной диагностики, например, проба Феллинга для диагностики фенилкетонурии на основе реакции мочи с хлоридом железа [1].

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ МЕТОДЫ

Данные методы применяются в качестве разработки новых способов лечения, т. е. получения генотерапевтических препаратов. Генная инженерия сегодня решает задачи получения генов искусственным путём, выделения их из клеток, синтеза рекомбинантных молекул ДНК, клонирования генов или генетических структур и многие другие [1]. Генотерапия может быть использована для лечения как моногенных, так и мультифакториальных (в том числе онкологических) заболеваний человека. По своей сути, именно генотерапия является этиологическим методом лечения наследственной патологии. Все остальные методы лечения, как правило, являются либо симптоматическими, либо патогенетическими методами терапии. Генотерапия подразумевает доставку нужного гена в клетки-мишени. Основной практической проблемой генотерапии является проблема переноса генов. Сегодня это решается различными методами, в том числе прямой инъекцией в ткань «голового» гена, кальций-фосфатной трансфекцией, переносом с помощью липосом, электропорацией, переносом генов с помощью

ретровирусов или вирусных векторов, прицельной доставкой генов в определённый тип клеток с использованием рецепторов этих клеток и некоторыми другими способами. Методы различаются по эффективности доставки генетических конструкций в клетки-реципиенты, и этим определяется эффективность методов генотерапии. Сегодня генотерапевтическими методами возможно лечить муковисцидоз, наследственные иммунодефициты, наследственные болезни обмена и др. [1].

МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Эти методы используются в доклинических испытаниях лекарственных средств на лабораторных животных либо культурах клеток, имеющих заданный генетический признак. Такие признаки получают геноинженерным путём, и это позволяет создать клиническую модель реакции генов на воздействие лекарственного препарата [1–3]. В 1987 г. М. Хупер и М. Куэн и соавт. предложили метод избирательной инактивации генов в организме животных, что позволило разработать один из способов создания моделей наследственных заболеваний. Примером может служить болезнь Леша – Нихана. При этом заболевании нарушается работа гена, отвечающего за гипоксантин-гуанозин-фосфорибозилтрансферазу (ГГФРТ). Инактивируя гены мышей по гену ГГФРТ, получали клиническую картину болезни Леша – Нихана. Это позволило разработать патогенетическую терапию для этого заболевания.

Конструирование генетических моделей на животных позволяет понять работу генов и их мутантных вариантов, составить более полное представление о интерактоме, метаболоме и их взаимодействии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методологическая основа генетики расширяется с каждым годом. Появление новых ультрасовременных методов не вытесняет использование рутинных и старых методов (например, таких как генеалогический метод). Часто методы используются одновременно либо применяются последовательно в диагностических схемах. Как правило, вначале применяют методы, позволяющие отсеять целые группы и классы заболеваний и имеющие наименьшую стоимость в клинической практике, а затем прибегают к более точным, современным, но и более дорогостоящим методикам. Такой подход позволяет установить диагноз даже самого редкого наследственного заболевания.

В рамках организации работы медико-генетической службы на первом этапе выявления наследственной патологии используются скрининговые методы диагностики, а затем более сложные, высокоточные и дорогостоящие (цитогенетические, молекулярно-генетические и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Куцев С.И. (ред.). *Медицинская генетика: национальное руководство*. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2022. [Ginter EK, Puzyrev VP, Kutsev SI (eds). *Medical genetics: National guidelines*. Moscow: GOETAR-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. *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. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Чурносоев М.И., Юров Ю.Б. *Цитогенетические, молекулярные и клинические основы генетически обусловленных болезней: учебное пособие*. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2019. [Yurov IYu, Vorsanova SG, Voinova VYu, Churnosov MI, Yurov YuB. *Cytogenetic, molecular and clinical bases of genetically determined diseases: Textbook*. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2019. (In Russ.)]. doi: 10.17513/np.351
5. Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. *Молекулярные и клинические основы наследственных болезней: учебное пособие*. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2018. [Yurov IYu, Voinova VYu, Vorsanova SG, Yurov YuB. *Molecular and clinical bases of hereditary diseases: Textbook*. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2018. (In Russ.)].
6. Ткачук Е.А. Использование синдромального подхода к диагностике аутизма у детей. *Медицинский совет*. 2022; (12): 200-204. [Tkachuk EA. Using the syndrome approach to the diagnosis of autism in children. *Medical Council*. 2022; (12): 200-204. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-200-204
7. Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature*. 1949; 163(4148): 676. doi: 10.1038/163676a0
8. Семинский И.Ж. Основы фармакогенетики. *Сибирский медицинский журнал*. 2002; 6(35): 97-100. [Seminsky IZ. Fundamentals of pharmacogenetics. *Siberian Medical Journal*. 2002; 6(35): 97-100. (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

Тkachuk 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, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Для переписки

Тkachuk Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Получена 01.02.2023
Принята 05.03.2023
Опубликована 27.03.2023

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, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Corresponding author

Tkachuk Elena Anatolyevna, zdorowie38@gmail.com

Received 01.02.2023
Accepted 05.03.2023
Published 27.03.2023

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ ANNIVERSARIES

**ФИЛИППОВ ЕВГЕНИЙ СЕМЁНОВИЧ
(К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

**EVGENY SEMYONOVICH FILIPPOV
(TO THE 75TH ANNIVERSARY)**



Евгений Семёнович Филиппов родился 22 февраля 1948 г. в городе Иркутске. В 1972 году он окончил лечебно-профилактический факультет Иркутского государственного медицинского института. После окончания института в 1972–1974 гг. работал заведующим отделением Иркутской детской инфекционной больницы. С 1976 по 1978 г. проходил обучение в клинической ординатуре Ленинградского государственного института усовершенствования врачей на кафедре педиатрии № 2. Продолжил обучение в качестве аспиранта кафедры госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института с 1978 по 1981 г., где и защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние фенобарбитала и фототерапии на состав билирубина и желчных кислот желчи новорождённых с гемолитической болезнью».

После защиты диссертации Евгений Семёнович вернулся в Иркутск и продолжил свою деятельность в качестве ассистента кафедры детских болезней Иркутского государственного медицинского института, с 1987 по 1988 г. – в качестве доцента кафедры педиатрии № 1. В 1988 г. он возглавил вначале кафедру детских болезней, с 1990 г. – кафедру педиатрии № 1, а с 2005 г. – кафедру педиатрии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов Иркутского государственного медицинского университета.

За время руководства кафедрами Евгением Семёновичем сформированы новые для Восточной Сибири научные направления – перинатология и экологическая педиатрия. Под его руководством опубликовано 19 сборников научных трудов, в том числе международных, подготовлены 19 кандидатов и 1 доктор наук. Е.С. Филипповым опубликовано свыше 500 печатных работ, из них 5 монографий, 37 методических рекомендаций.

В 1987–1993 гг. Евгений Семёнович являлся деканом педиатрического факультета ИГМИ и ведущим научным сотрудником – руководителем отдела экологической педиатрии Научно-исследова-

тельского института педиатрии и репродукции человека ВСНЦ СО РАМН. В 1983–1993 гг. он являлся главным неонатологом Иркутской области, инициатором и первым президентом Ассоциации детских врачей Иркутской области (1992–1995 гг.), с 1989 г. был председателем проблемной комиссии при ИГМИ «Актуальные вопросы материнства и детства Восточной Сибири», с 1999 г. – председателем Иркутской секции экологии и здоровья Российской экологической академии, с 1996 г. – членом диссертационного совета по педиатрии НИИ педиатрии и репродукции человека ВСНЦ СО РАМН, с 1998 г. – главным редактором научно-практического журнала «Здоровье детей Сибири».

Заслуги Е.С. Филиппова были по достоинству оценены, и в 1997 г. он был избран академиком Международной академии наук экологии и безопасности человека и природы, в 1998 г. – членом-корреспондентом Российской экологической академии, в 2000 г. – членом-корреспондентом Сибирской академии наук Высшей школы, в 2003 г. – академиком Международной академии наук устойчивого развития. В 2000 г. ему присвоено почётное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», он награждён грамотами Главного управления здравоохранения Администрации Иркутской области (1997, 1997, 1998, 2003 гг.), благодарностью мэра г. Иркутска (1998 г.), грамотами губернатора Иркутской области (1998, 2004 гг.). В 2005 г. ему присуждена премия губернатора Иркутской области по науке и технике.

В 2023 г. известному педиатру, учёному, доктору медицинских наук, профессору Евгению Семёновичу Филиппову исполнилось 75 лет.

Редколлегия «Байкальского медицинского журнала», Ассоциация педиатров Иркутской области сердечно поздравляют Евгения Семёновича Филиппова с 75-летием и желают крепкого здоровья, бодрости духа, верности и поддержки коллег и учеников, неиссякаемой творческой энергии! Пусть Ваш труд приносит лишь удовлетворение и радость!

*Начальник департамента здравоохранения и социальной помощи населению
комитета по социальной политике и культуре администрации города Иркутска
к.м.н., Президент Ассоциации детских врачей Иркутской области
Перфильева Нина Александровна*

**МИХАЛЕВИЧ ИСАЙ МОИСЕЕВИЧ
(К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)****ISAY MOISEEVICH MIKHALEVICH
(TO THE 75TH ANNIVERSARY)**

28 февраля 2023 г. отмечает 75-летний юбилей заведующий кафедрой информационных и педагогических технологий Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования кандидат геолого-минералогических наук, доцент Исай Моисеевич Михалевич.

И.М. Михалевич окончил геологический (1973 г.) и математический (1976 г.) факультеты Иркутского государственного университета. С 1966 по 1994 г. он работал в вычислительном центре Иркутского государственного университета. Его трудовая и научная деятельность была связана с разработкой математического аппарата и его практическим применением в области естественных наук, в том числе в геологии нефти и газа, медико-биологических исследованиях.

В 1989 г. И.М. Михалевичем в Московском институте нефти и газа им. И.М. Губкина (ныне — РГГУ им. И.М. Губкина) защищена кандидатская диссертация «Развитие методов комплексного анализа геологической информации в нефтегазовой геологии (на примере нефтегазоносных районов Восточной Сибири и Центральной Туркмении)».

С апреля 1994 г. и по настоящее время И.М. Михалевич работает на кафедре педагогических и информационных технологий ИГМАПО в должности заведующего кафедрой. С его участием разработаны и проводятся циклы повышения квалификации и семинары по информатике и компьютерным технологиям, основам прикладной статистики в медицинских исследованиях, организации баз данных и работе с ними для ординаторов, преподавателей ИГМАПО, сотрудников РАН и практических врачей Иркутской области и других регионов. По всем курсам лекций и темам практических занятий на кафедре изданы учебные пособия, пособия для врачей, методические рекомендации. На протяжении многих лет Исай Моисеевич занимается подготовкой аспирантов ИГМАПО, других вузов и научно-исследовательских институтов по статистическому анализу данных — важнейшей для будущих учёных дисциплине.

Параллельно с образовательной деятельностью И.М. Михалевич активно занимается научными исследованиями и проводит работы по внедрению широко известных стандартных статистических методов и своих математических разработок в исследования, проводимые ведущими кафедрами ИГМАПО.

По этим исследованиям были разработаны схемы обобщения и анализа разнородной медицинской информации путём использования методов комплексного анализа данных с помощью численных методов. Большинство методов комплексного анализа информации основаны на использовании описательных и сравнительных методов статистики, а также на применении таких известных процедур, как дисперсионный, дискриминантный, регрессионный анализы, методов распознавания образов и классификации, анализа последовательностей и т. д. Эти методы позволяют решать классификационные, диагностические и прогностические задачи.

Примером решения такого класса задач могут служить результаты, изложенные в методических рекомендациях «Прогнозирование развития дисциркулярной энцефалопатии у больных с ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей», утверждённых Министерством здравоохранения РФ в 2003 г.

Методы исследований, предлагаемые И.М. Михалевичем, были внедрены и использованы более чем в 150 кандидатских и докторских диссертационных работах аспирантов, сотрудников ИГМАПО, РМАНПО, ИГМУ, РАН и практических врачей региона и отражены в 340 печатных работах, в том числе в 210 статьях, 64 патентах на изобретение (за 2017–2021 гг. – 11 патентов; первое авторское свидетельство было получено в 1992 г.), в 50 учебных пособиях и методических рекомендациях, в 16 свидетельствах регистрации баз данных и программ для ЭВМ.

Во всех работах, связанных с изобретательской деятельностью, И.М. Михалевич является ведущим соавтором, обеспечивающим математическое, алгоритмическое и техническое (в виде программ для ЭВМ) сопровождение патентных и других методических разработок.

И.М. Михалевич входит в состав Учёного совета ИГМАПО, многие годы является членом научной проблемной комиссии ИГМАПО.

В 1995 г. И.М. Михалевичу присвоено учёное звание доцента по кафедре информатики, в 1996 г. – учёное звание старшего научного сотрудника по специальности «Геология, поиски и разведка нефтяных и газовых месторождений». В 2004 г. он избран членом-корреспондентом Российской академии естественных наук (РАЕН). В 1984 г. за успехи в научной и педагогической деятельности награждён Почётной грамотой Минвуза РСФСР.

В 2004 г. за многолетний плодотворный труд, профессионализм и в связи с 25-летием ИГМАПО И.М. Михалевич награждён Почётной грамотой Губернатора Иркутской области. В 2010 г. И.М. Михалевичу присвоено почётное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

С 2022 г. Исая Моисеевич Михалевич – «Заслуженный изобретатель Иркутской области».

Коллектив ИГМАПО и коллеги по кафедре поздравляют Исаю Моисеевича со славным юбилеем, выражают искреннюю благодарность за многолетний и многогранный труд, желают крепкого здоровья, долголетия, дальнейшего движения вперёд, успешной реализации творческих замыслов и планов!

Формат А4 (60x84/8). Сдано в работу 22.03.2023.
Подписано в печать 24.03.2023, дата выхода в свет 27.03.2023.
Печ. л. 9,5. Усл. печ. л. 8,85. Уч. изд. л. 7.4. Зак. 012-23.

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