

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2018 Том 22 № 2

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик АН Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухаматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.

E-mail: svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, Директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

ЗАГОРОДНИЙ Николай Васильевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии РУДН, Москва;

ИВАНОВ Сергей Юрьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН, Москва;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАПРИН Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН, Москва;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КОЗЛОВ Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека РУДН, Москва;

КОНОВАЛОВ Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, кафедра общественного здоровья, здравоохранения и гигиены, РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

ОГУРЦОВ Павел Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики, директор Центра изучения печени РУДН, Москва;

РАДЗИНСКИЙ Виктор Евсеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии РУДН, Москва;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, академик РАН, д.м.н., профессор, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, кафедра иммунологии и аллергологии РУДН, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат Нобелевской премии, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2018 VOLUME 22 NUMBER 2
DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2
<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail:* canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

ANISIMOV Vladimir, Corresponding Member of RAS, MD, Professor, Head of Department Carcinogenesis and Oncogerontology, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov Institute of Oncology, St. Petersburg;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail, MD, Professor, Head of the Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, Nobel Prize Winner, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

ZAGORODNY Nikolai, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

IVANOV Sergey, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KAPRIN Andrei, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KOZLOV Valentin, MD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KONOVALOV Oleg, MD, Professor, Department of Public Health, Health and Hygiene, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERCALLI Bela, MD, Professor, Director of the Cardiology Center of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

OGURTSOV Pavel, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Laboratory Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

RADZINSKY Victor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

ROSHCHEVSKY Mikhail, Academician Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeni, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana, MD, Professor, Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

VESELKIN Nikolai, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; St. Petersburg

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka.

Цель и тематика

Журнал *«Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина»* — периодическое международное рецензируемое научное издание.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области медицинских и биологических наук в международное научное пространство, быть открытой площадкой для дискуссии и обмена опытом.

Редакционная коллегия представлена авторитетными отечественными и зарубежными учеными из Австралии, Австрии, Великобритании, Венгрии, Израиля, Италии, США, Швейцарии с индексом Хирша по Scopus от 50 до 85. В ее состав входят 5 академиков РАН, 9 член-корреспондентов РАН и лауреат Нобелевской премии.

Журнал публикует научные обзоры, оригинальные статьи и результаты клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работ, описания клинических случаев, а также другие материалы по актуальным вопросам медико-биологических проблем.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Основные рубрики журнала: биология, физиология, клинические дисциплины, медико-профилактические дисциплины.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Правила оформления статей, архив и дополнительная информация размещены на сайте: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
Электронный адрес: rudnjournal.medicine@wipocis.org.

Литературный редактор: *К.В. Зенкин*
Компьютерная верстка: *Е.П. Довголевская*

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: ipk@rudn.university

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37

e-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org

Подписано в печать 20.06.2018. Выход в свет 28.06.2018. Формат 60×90/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times New Roman».

Усл. печ. л. 13,50. Тираж 500 экз. Заказ № 441. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; ipk@rudn.university

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka.

Aim and Scope

RUDN Journal of Medicine — the periodic international peer-reviewed scientific publication.

The goal of the magazine is to integrate the results of scientific research and the experience of Russian and foreign specialists in the field of medical and biological sciences into the international scientific space, to be an open platform for discussion and exchange of experience.

The Editorial Board is represented by authoritative domestic and foreign scientists from Australia, Austria, Great Britain, Hungary, Israel, Italy, Switzerland and USA with Hirsch's Scopus index from 50 to 85. It includes 5 academicians of RAS, 9 Corresponding Members of RAS and Nobel laureate.

The journal publishes scientific reviews, original articles and the results of clinical, experimental and fundamental scientific works, descriptions of clinical cases, and other materials on topical issues of biomedical problems.

The journal is aimed at scientists and teachers of medical universities, post-graduate students and young scientists, practical doctors, leading research works on the development of new ones and on the improvement of existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The main headings of the journal are: biology, physiology, clinical disciplines, medico-prophylactic disciplines.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the journal is included in the "List of periodic scientific and technical publications issued in Russia, in which the publication of the main results of theses for the degree of Doctor of Science".

The editorial board of the journal invites scientists and research teams to develop special thematic issues of the journal.

Submission guidelines, archive, and further information is available on the website: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
E-mail address: rudnjournal.medicine@wipocis.org.

Review editor *K.V. Zenkin*

Computer design *E.P. Dovgolevskaya*

Address of the Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

Mail Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. + 7 (910) 465-15-37;
e-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org

Printing run 500 copies. Open price.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "RUDN University"
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

СОДЕРЖАНИЕ**КАРДИОЛОГИЯ**

- Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д.** Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом 141
- Хоанг Х.Ч., Китбальян А.А., Лазарев П.В., Майсков В.В., Школьников Е.Э., Мерай И.А.** Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа 148

ТРАВМАТОЛОГИЯ

- Загородний Н.В., Федоров С.Е., Абакиров М.Д., Смирнов А.В., Аль Баварид О.А.** Выбор оптимального метода хирургического лечения сложных переломов и переломовывихов проксимального отдела плечевой кости 159
- Федоров С.Е., Загородний Н.В., Абакиров М.Д., Смирнов А.В., Аль Баварид О.А.** Первичное реверсивное эндопротезирование при билатеральном переломовывихе головок плечевых костей 165

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Попов К.А., Быков И.М., Ермакова Г.А., Цымбалюк И.Ю.** Динамика активности ферментов антирадикальной защиты и общей антиоксидантной активности при развитии экспериментального ишемически-реперфузионного поражения печени 171

АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ

- Селиверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Сергиенко Д.Ф., Аверина И.А.** Ассоциация полиморфизма гена CC16 с факторами риска формирования бронхообструктивного синдрома у детей 183
- Трапезникова Т.В., Пискалова Т.П., Губина В.О.** Объективные методы отбора детей с инфантильными гемангиомами для лечения методом лазерного излучения и оценка эффективности 191

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Рассказова Н.Д., Алиева А.И., Ганковская Л.В., Жигалкина П.В., Свитич О.А.** Изучение экспрессии генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках слизистой верхних отделов респираторного тракта у новорожденных с пневмонией в зависимости от этиологии возбудителя 209
- Левкова Е.А., Пушкар В.А., Гребеняк О.А., Савин С.З.** Иммуногенетические критерии развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки 218
- Нестерова И.В., Халтурина Е.О.** Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита 226

CONTENTS

CARDIOLOGY

Soseliya N.N., Bagmanova N.K., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Manifestations of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome 141

Hoang H.T., Kitbalyan A.A., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Shkolinikova E.E., Meray I.A. Type 2 myocardial infarction: clinical and demographic features, laboratory and instrumental associations 148

TRAUMATOLOGY

Zagorodniy N.V., Fedorov S.E., Abakirov M.D., Smirnov A.V., Al Bawareed O.A. Choice of the optimal method of surgical treatment of complex fractures and fracture-dislocations of the proximal humerus 159

Fedorov S.E., Zagorodny N.V., Abakirov M.D., Smirnov A.V., Al Bawareed O.A. Incidence of primary endoprosthetic revision in patients with bilateral humeral head fracture 165

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

Popov K.A., Bykov I.M., Ermakova G.A., Tsymbalyuk I.Y. Active dynamics of the enzymes of the antiradical protection and the general antioxidative activity by the development of the experimental ischemic reperfusion of liver 171

ALLERGOLOGY. DERMATOLOGY

Seliverstova E.N., Bashkina OA, Stroikova T.R., Sergienko D.F., Averina I.A. Association of CC16 polymorphism with risk factors of formation of broncho-obstructive syndrome in children 183

Trapeznikova T.V., Pisklakova T.P., Gubina V.O. Objective method selection of children with infantile hemangiomas for treatment by laser radiation and evaluation of effectiveness 191

IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

Rasskazova N.D., Alieva A.I., Gankovskaya L.V., Zhigalkina P.V., Svitich O.A. Study of expression of HBD-1 and HBD-2 genes in epithelial cells of mucous upper airway in newborns with pneumonia depending on the causative agent 209

Levkova E.A., Pushkar V.A., Grebenya O.A., Savin S.Z. Immunogenetic criteria for the development of infectious-associated forms of cervix cancer 218

Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency 226



КАРДИОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147

ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Н.Н. Соселия, Н.Х. Багманова,
С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Наряду с увеличением выживаемости пациентов 75 лет и старше с сердечно-сосудистыми заболеваниями становится актуальным синдром старческой астении (ССА) в данной популяции. ССА ассоциируется с высокой частотой осложнений и неблагоприятным прогнозом и отражает комплекс функциональных изменений.

Цель: оценка распространенности и ассоциации ССА при использовании валидированного скринингового опросника «Возраст не помеха».

Материалы и методы. У 130 пациентов ≥ 75 лет, госпитализированных с ОКС (67,7% женщин, средний возраст $82,7 \pm 4,7$ лет, артериальная гипертензия (АГ) 91,5%, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе 32,3%, фибрилляция предсердий 32,3%, сахарный диабет 26,9%, ИМ в настоящую госпитализацию 75,4%, нестабильная стенокардия 24,6%) ССА оценен по скрининговому опроснику «Возраст не помеха». Оценивали когнитивные функции (Mini-Mental State Examination), питание (Mini Nutritional Assessment).

Результаты. Средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил $2,9 \pm 1,4$ балла. На все вопросы ответили отрицательно только 8,5% пациентов. Ни один из пациентов не ответил положительно на все вопросы. 6,2, 19,2, 32,3, 23,8, 6,9 and 3,1% пациентов имели 1, 2, 3, 4, 5 и 6 баллов. У 66,1% пациентов диагностировали ССА, у 25,4% — предастеническое состояние, у 8,5% нарушений не было выявлено. Пациенты с ССА по сравнению с пациентами без ССА характеризовались большей частотой АГ и ИМ, диагностированного в настоящую госпитализацию, меньшей скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Вывод: ССА встречается у 66,1% пациентов с ОКС старческого возраста и долгожителей, ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, старческий возраст и долгожители, синдром старческой астении, гериатрические синдромы, когнитивные функции, статус питания

Ответственный за переписку:

Соселия Нино Нодариевна, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая 6, г. Москва; E-mail: nini.soseliya@mail.ru. SPIN-код: 2783-1510. Orcid.org/0000-0003-2906-5134.

Для цитирования:

Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 141—147. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147.

For citation:

Soseliya N.N., Bagmanova N.K., Villeva S.V., Kobalava Z.D. (2018). Manifestations of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 141—147. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни значительно увеличилась за последние десятилетия, и сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности гериастрических пациентов. Треть больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), являются пациентами старческого возраста [1—3].

Старение сопровождается увеличением заболеваемости и госпитализаций. Неблагоприятным вариантом старения является старческая астения (frailty — хрупкость), ассоциированный с возрастом синдром, клиническими проявлениями которого являются: общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Синдром старческой астении (ССА) сопровождается снижением физической и функциональной активности, уменьшением адаптационного и восстановительного резерва. Это, в свою очередь, приводит к повышенной уязвимости гериастрических пациентов в отношении развития зависимости от окружающих. У данной группы пациентов снижается способность адекватно реагировать на внешние и внутренние стрессоры, приводя к неблагоприятным медицинским и функциональным исходам [4—6]. Исследования последних лет свидетельствуют о самостоятельном прогностическом значении параметров коморбидности и ССА у пациентов с ОКС [7].

Высокая распространенность синдрома старческой астении отмечается у пациентов после 75 лет, что делает обязательным его скрининг в этой в возрастной группе. Выявление хрупкости у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом (ОКС) важно для прогнозирования возникновения неблагоприятных исходов, но в настоящее время в рутинной практике не проводится [4]. Качество жизни пожилых людей определяется не только наличием хронических заболеваний, но и гериастрическими синдромами. Наиболее распространенными гериастрическими синдромами являются сенсорный дефицит (снижение зрения и слуха), когнитивные нарушения и депрессия, недержа-

ние мочи, снижение подвижности и нарушение питания [7].

Целью настоящего исследования было оценить распространенность и ассоциации синдрома старческой астении при использовании валидированного скринингового опросника «Возраст не помеха».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 130 пациентов с ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST, госпитализированных в кардиореанимационное отделение городской клинической больницы г. Москвы (табл. 1). От всех участников исследования получено согласие на обработку персональных данных. У 23,1% пациентов диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), у 52,3% — ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), у 24,6% — нестабильная стенокардия (НС). Средний возраст пациентов составил $82,7 \pm 4,7$ года, преобладали женщины. Большинство пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), каждый третий — ИМ в анамнезе, каждый четвертый — инсульт.

ССА оценивали по валидированному скрининговому опроснику «Возраст не помеха», включающему 7 вопросов, с двумя возможными вариантами ответа: да или нет (табл. 2). ССА диагностировали при наличии ≥ 3 баллов, предастеническое состояние — при наличии 1—2 баллов. При отрицательных ответах на все вопросы ССА не устанавливали [8].

Когнитивные функции (концентрацию, внимание, немедленное и отсроченное воспроизведение услышанного материала) с начислением баллов за выполнение заданий оценивали согласно инструкции по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) [9]. Статус питания оценивали по краткому опроснику (Mini Nutritional Assessment). Риск развития синдрома мальнутриции выявляли у пациентов при наличии менее 23,5 баллов из 30 возможных. Синдром мальнутриции диагностировали при наличии менее 17 баллов [10].

Таблица 1 / Table 1

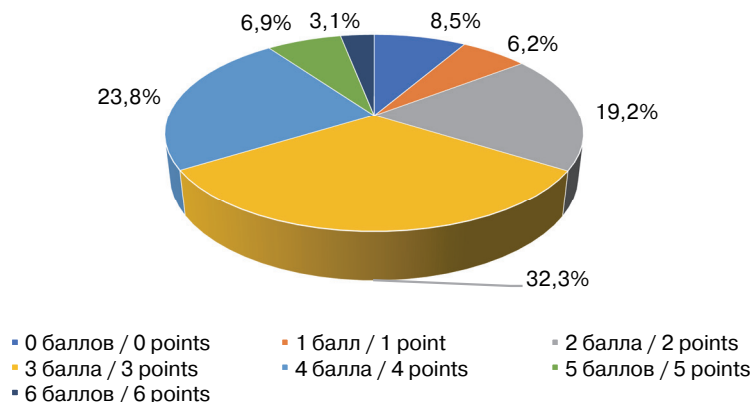
**Характеристика пациентов /
Baseline characteristics (N = 130)**

Показатель / Mark	Значение / Value
Женщины / Women, n (%)	88 (67,7)
Курение / Smoking, n (%)	9 (6,9)
Артериальная гипертония / Arterial hypertension, n (%)	119 (91,5)
Анамнез ИМ / Anamnesis of myocardial infarction, n (%)	42 (32,3)
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	42 (32,3)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	35 (26,9)
Анемия / Anemia, n (%)	47 (36,2)

Таблица 2 / Table 2

**Шкала «Возраст не помеха» /
National validated questionnaire**

	Вопросы / Questions	Да / Yes (1)	Нет / No (0)
1	Похудели ли Вы на 5 и более кг за последние 6 месяцев? (вес)		
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?		
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?		
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (настроение)		
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?		
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?		
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м / подъем на 1 лестничный пролет)		
ИТОГО Пациент признается «хрупким» при 3 и более баллах / Frailty was diagnosed with 3 points			

**Рис. 1.** Распределение пациентов в зависимости от набранных баллов /
Fig. 1. The distribution of patients according to the points scored

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил $2,9 \pm 1,4$ балла. Только 8,5% пациентов ответили отрицательно на все вопросы. Ни один из пациентов не ответил положительно на все вопросы. Распределение пациентов в зависимости от набранных баллов представлено на рис. 1.

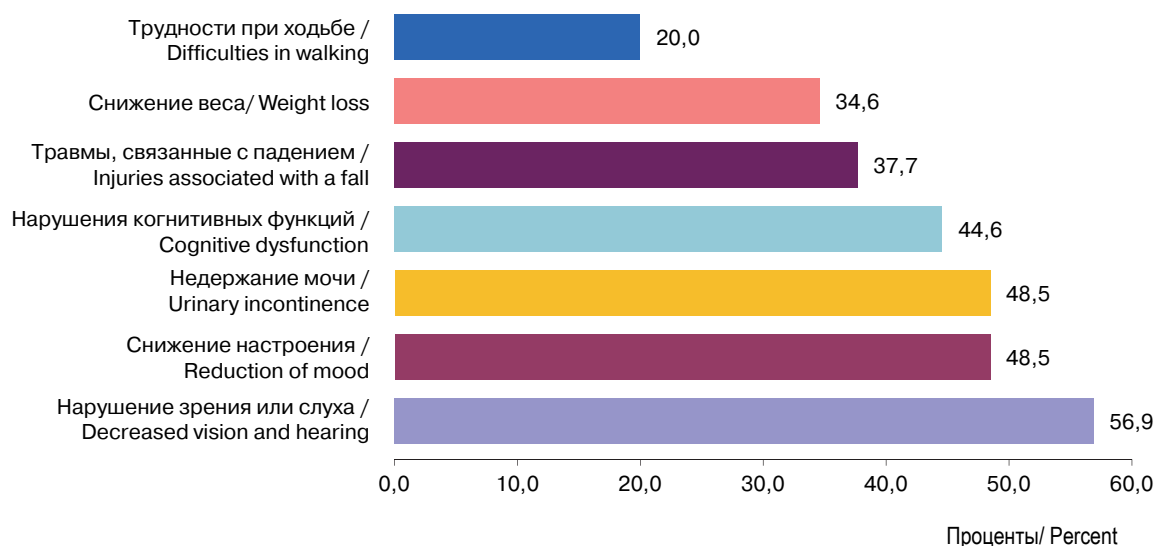


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от выявленных нарушений / **Fig. 2.** The distribution of patients according to the revealed disorders

Чаще всего пациенты отмечали снижение зрения и слуха (56,9%). У 48,5 и 48,5% пациентов наблюдалось снижение настроения и эпизоды недержания мочи. 44,6% пациентов дали положительные ответы на вопросы об ухудшении памяти, понимании, ориентации или способности планирования. У 37,7% пациентов были травмы, связанные с падением в течение прошедшего года, у 34,6% — снизился вес. 20% пациентов испытывали трудности при ходьбе (рис. 2).

У пациентов со снижением веса были выявлены более низкие баллы по шкале MNA по сравнению с больными без снижения веса ($22,3 \pm 2,7$ против $23,7 \pm 2,8$ баллов, $p < 0,01$). Пациенты с положительными ответами на ухудшение памяти, понимание, ориентацию или способность к планированию имели более выраженную когнитивную дисфункцию по шкале MMSE ($25,8 \pm 4,9$ против $28,3 \pm 4,1$ баллов, $p < 0,01$).

У пациентов ≥ 90 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста чаще имелись травмы, связанные с падением (92,3% против 31,7%, $p < 0,001$, $\chi^2 = 18,3$). И чаще травмы, связанные с падением, отмечались у женщин (44,3%

против 23,8%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 5,1$). Сниженное настроение чаще выявлялось у пациентов мужского пола (66,7% против 39,8%, $p < 0,01$, $\chi^2 = 8,2$).

Снижение веса (50% против 30%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,1$) и настроения (66,7% против 43%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 5,2$) чаще диагностировались у пациентов с ОКСпСТ, а трудности при ходьбе (25% против 3,3%, $p < 0,01$, $\chi^2 = 6,77$) — у пациентов с ОКСбпСТ.

Анализ ответов пациентов продемонстрировал, что у пациентов с ИМ достоверно чаще наблюдались гериатрические синдромы (рис. 3).

По опроснику «Возраст не помеха» у 66,1% пациентов диагностировали ССА, у 25,4% — предастеническое состояние, у 8,5% — нарушения не были выявлены. В группе пациентов с ССА преобладали женщины (72 против 59%, $p < 0,05$), чаще в анамнезе имелись АГ (94 против 86%, $p < 0,01$), инсульт (31,4 против 13,6%, $p < 0,05$), ИМ в настоящую госпитализацию (86 против 55%, $p < 0,05$), снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (71 против 48%, $p < 0,05$) и выявлялся более высокий уровень тропонина ($9,35 \pm 22$ против $0,55 \pm 1,66$, $p < 0,05$).

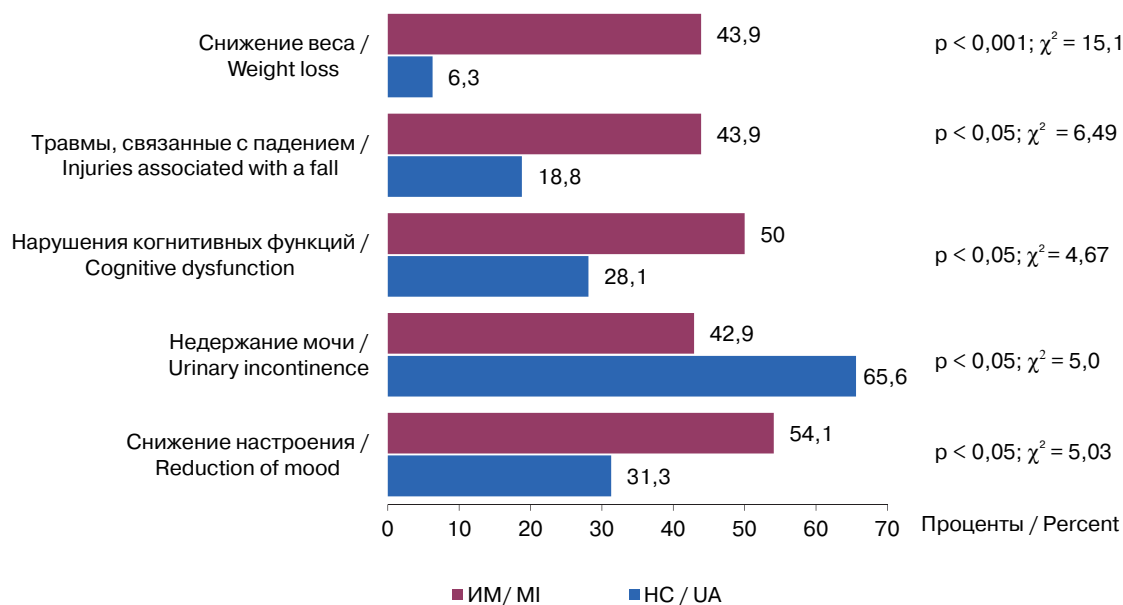


Рис. 3. Гериатрические синдромы в зависимости от типа ОКС /
Fig. 3. Geriatric syndromes according on the type of ACS

Выявлена прямая взаимосвязь количества баллов по опроснику «Возраст не помеха» с уровнем тропонина ($r = 0,29; p < 0,05$), и обратная — с СКФ ($r = -0,2; p < 0,05$). Корреляционный анализ Спирмена выявил значимые корреляции между когнитивной функцией по шкале MMSE и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($r = 0,31; p < 0,05$), уровнем тропонина ($r = -0,32; p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,29; p < 0,05$), общим холестерином ($r = 0,2; p < 0,05$), креатинином сыворотки ($r = -0,22; p < 0,05$) и уровнем гемоглобина ($r = -0,2; p < 0,05$).

Выявлены прямые корреляции статуса питания с ФВЛЖ ($r = 0,31; p < 0,05$), уровнем СКФ ($r = 0,2; p < 0,05$) и обратные с систолическим АД ($r = -0,25; p < 0,05$), уровнем тропонина ($r = -0,32; p < 0,05$), общим холестерином ($r = -0,35; p < 0,05$).

Таким образом, «хрупкие» пациенты характеризовались большей коморбидностью и более выраженным нарушением функции почек.

ВЫВОДЫ

В данном исследовании была выявлена высокая распространенность ССА и предастенического состояния у пациентов старческого возраста

и долгожителей, госпитализированных с ОКС. Установлены ассоциации ССА с уровнем тропонина и СКФ, что может иметь значение в неблагоприятном прогнозе у пациентов старческого возраста и долгожителей. Чаще всего у пациентов наблюдалось снижение зрения и слуха, снижение настроения и наличие эпизодов недержания мочи. У пациентов с ИМ достоверно чаще выявлялись гериатрические синдромы.

Полученные результаты иллюстрирует важность оценки ССА у пациентов старческого возраста и долгожителей с ОКС. Важным аспектом в данном случае является то, что скрининг по опроснику «Возраст не помеха» — простой и эффективный метод базовой объективной оценки «хрупкости», без необходимости проведения дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: STsegment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // *Circulation*. 2007. № 115. P. 2570—89.

2. Escaned J, Ryden L, Zamorano JL, et al. Trends and contexts in European cardiology practice for the next 15 years: the Madrid Declaration: a report from the European Conference on the Future of Cardiology, Madrid, 2—3 June 2006 // *Eur Heart J*. 2007. № 28. P. 634—7.
3. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010 // *Heart*. 2012. № 98. P. 699—705.
4. Halter JB, Hazzard WR. Hazzard's geriatric medicine and gerontology (6th ed.). Medical. 2009. 1634 p.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001. № 56A. P. 146—156.
6. Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process // *Gerontology*. 2009. V. 55. № 5. P. 539—549.
7. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, et al. Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years // *J Am Coll Cardiol*. 2016. V. 67. № 9. P. 1013—22.
8. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30. № 2. С. 236—242.
9. Folstein MF, Folstein SE, MCHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* 1975. № 12. P. 189—98.
10. Guigoz YY, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients // *Facts Res. Geront.* 1994. № 2. P. 15—59.

Поступила 28.03.2018

Принята 17.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147

MANIFESTATIONS OF FRAILTY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N.N. Soseliya, N.K. Bagmanova,
S.V. Villevalde, Z.D. Kobalava

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract. *Background.* Frailty is a high-priority issue in cardiovascular medicine because of the aging of patients. It reflects the complex functional disorders and is associated with high morbidity and adverse outcomes.

The aim of the study was to examination prevalence of frailty, its associations with mortality and hemorrhagic risk in elderly patients with ACS.

Materials and methods. In 130 patients ≥ 75 years ($82,7 \pm 4,7$ years, arterial hypertension (AH) 91,5%, previous myocardial infarction (MI) 32,3%, atrial fibrillation 32,3%, diabetes 26,9%, admitted with MI 75,4% or unstable angina 24,6%, frailty (national validated questionnaire), nutritional status (Mini Nutrition Assessment), cognitive function (Mini Mental State Examination) were assessed.

Results. Mean score on a national validated questionnaire was $2,9 \pm 1,4$ points. Only 8.5% of patients responded negatively to all questionnaire questions. None of the patients had 7 points. 6,2, 19,2, 32,3, 23,8, 6,9 and 3,1% patients had 1, 2, 3, 4, 5 and 6 points. 8,5% of the patients were non-frail, 25,4% pre-frail and 66,1% frail. Patients with frailty were more likely women, had higher incidence of AH, MI in this hospitalization, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m².

Conclusion. Frailty occurred in 66,1% of elderly patients with ACS, was associated with increased prevalence of cardiovascular diseases.

Key words: acute coronary syndrome, elderly, frailty, cognitive function, nutritional status

Correspondence Author:

Soseliya N.N., post-graduate student of the Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, Moscow Miklukho-Maklaya str., 6. E-mail: nini.soseliya@mail.ru.

SPIN: 2783-1510. Orcid.org/0000-0003-2906-5134

REFERENCES

1. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: STsegment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007. № 115. P. 2570—89.
2. Escaned J, Ryden L, Zamorano JL, et al. Trends and contexts in European cardiology practice for the next 15 years: the Madrid Declaration: a report from the European Conference on the Future of Cardiology, Madrid, 2—3 June 2006. *Eur Heart J*. 2007. № 28. P. 634—7.
3. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non STelevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012. № 98. P. 699—705.
4. Halter JB, Hazzard WR. Hazzard's geriatric medicine and gerontology (6th ed.). Medical. 2009. 1634 p.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001. № 56A. P. 146—156.
6. Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009. V. 55. № 5. P. 539—549.
7. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, et al. Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years. *J Am Coll Cardiol*. 2016. V. 67. № 9. P. 1013—22.
8. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Advances in gerontology*. 2017. V. 30. № 2. P. 236—242.
9. Folstein MF, Folstein SE, MCHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.* 1975. № 12. P. 189—98.
10. Guigoz YY, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res. Geront.* 1994. № 2. P. 15—59.

Received 28.03.2018

Accepted 17.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-148-158

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 2-ГО ТИПА

Х.Ч. Хоанг¹, А.А. Китбалян², П.В. Лазарев¹,
В.В. Майсков^{1,3}, Е.Э. Школьников¹, И.А. Мерай¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ГБУЗ ГКБ имени В.В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия

Актуальность: инфаркт миокарда 2-го типа (ИМ2Т) все чаще диагностируется у пациентов с острым коронарным синдромом. Однако литературные данные в отношении клинических особенностей данного заболевания противоречивы.

Цель исследования: изучить клиничко-демографические характеристики, результаты лабораторно-инструментальных исследований у больных с инфарктом миокарда 2-го типа (ИМ2Т) в сравнении с пациентами с инфарктом миокарда 1-го типа (ИМ1Т).

Материал и методы: ретроспективно включено 450 последовательных пациентов, госпитализированных с ИМ, которым была выполнена коронарная ангиография. ИМ1Т диагностировался при наличии внутрисосудистого тромба в коронарной артерии или нарушении целостности атеросклеротической бляшки в сочетании со снижением кровотока (TIMI < 3). Все остальные случаи были классифицированы как ИМ2Т. Для сравнения отдельных признаков у пациентов ИМ1Т и ИМ2Т обычно использовали критерий хи-квадрат (χ^2) и t-критерий Стьюдента. Для выявления взаимосвязи отдельных параметров с типом ИМ использовались процедуры однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты: ИМ2Т был диагностирован у 175 (38,9%) пациентов с преобладанием среди них лиц старшего возраста ($p = 0,007$) и женского пола ($p = 0,01$). При ИМ2Т реже регистрировался подъем сегмента ST ($p = 0,001$) и отмечались более низкие значения тропонина ($p = 0,001$). Пациенты с ИМ2Т чаще имели анамнез ранее перенесенного ИМ ($p < 0,001$) и реваскуляризации миокарда ($p = 0,002$). Фракция выброса левого желудочка была сравнимой ($p = 0,071$), при этом большинство пациентов в обеих группах имели трехсосудистое поражение коронарных артерий при ангиографии ($p > 0,05$). Независимыми предикторами ИМ2Т были наличие анемии ($p < 0,001$), блокада левой ножки пучка Гиса ($p = 0,019$), отсутствие подъема сегмента ST на ЭКГ ($p = 0,001$), возраст ≥ 70 лет ($p = 0,014$) и нарушений локальной сократимости при эхокардиографии ($p = 0,002$).

Заключение: Инфаркт миокарда 2-го типа выявляется у значительной части пациентов с ИМ и независимо ассоциирован с пожилым возрастом, сопутствующей анемией, блокадой левой ножки пучка Гиса, отсутствием подъема ST на ЭКГ, нормальной сократимостью левого желудочка по данным эхокардиографии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда первого типа, инфаркт миокарда второго типа, атеросклероз, коронарная ангиография

Ответственный за переписку:

Лазарев Павел Валерьевич. к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия. E-mail: spaceman665@gmail.com, lazarev@pfur.ru.

SPIN РИНЦ 8049-8403. ORCID 0000-0003-4769-5834.

Для цитирования:

Хоанг Х.Т., Китбальян А.А., Лазарев П.В., Майсков В.В., Школьникова Е.Э., Мерай И.А. Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 148—158. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-148-158.

For citation:

Hoang H.T., Kitbalyan A.A., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Shkolnikova E.E., Meray I.A. (2018). Type 2 myocardial infarction: clinical and demographic features, laboratory and instrumental associations. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 148—158. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-148-158.

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени практически единственным механизмом развития острого инфаркта миокарда (ИМ) считалось нарушение целостности атеросклеротической бляшки с образованием внутрисосудистого тромба. Тем не менее, в последнее время отдельно выделяют ИМ второго типа (ИМ2Т), который развивается вследствие дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода к клеткам миокарда в отсутствие атеротромбоза, что может быть обусловлено коронарным спазмом, анемией, тахи- или брадикардиями, дыхательной недостаточностью, аритмией, гипер- или гипотензией или другими причинами [1].

Гетерогенная этиология ИМ2Т значительно затрудняет выбор тактики лечения, тогда как рекомендации по ведению пациентов с ИМ первого типа (ИМ1Т) четко определены [2—6]. Кроме того, проведенные к настоящему моменту исследования, посвященные изучению факторов риска развития ИМ и прогноза пациентов с указанным диагнозом, являлись относительно немногочисленными [3, 7, 8]. В то же время распространенность данного типа ИМ является весьма значительной и составляет около 30% от всех случаев ИМ [2, 9—11], что подчеркивает необходимость дальнейшей разработки данной темы.

Целью исследования являлось изучение клинико-демографических характеристик, результатов лабораторно-инструментальных исследований у больных с ИМ2Т в сравнении с пациентами с инфарктом миокарда 1-го типа (ИМ1Т).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было ретроспективно включено 450 последовательных пациентов в возрасте

> 18 лет, экстренно госпитализированных в ГБУЗ ГКБ № 64 им. В.В. Виноградова ДЗМ с признаками острого ИМ и подвергнутых коронарной ангиографии. ИМ диагностировался согласно третьему универсальному определению [1] при выявлении повышения и/или закономерной динамики снижения (на 20% в течение 6 часов) сердечного тропонина I с наличием ≥ 1 значения выше 99-го перцентиля в сочетании с ≥ 1 из следующих критериев: клинические симптомы ишемии миокарда, диагностически значимая элевация сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), патологический зубец Q на ЭКГ, выявление зон гипо-/акинеза при эхокардиографии, наличие внутрисосудистого тромбоза на ангиографическом исследовании.

Разделение пациентов на группы проводилось по результатам ангиографии коронарных артерий: критерием диагноза ИМ1Т было наличие внутрисосудистого тромбоза и/или признаков нарушения целостности атеросклеротической бляшки в сочетании со снижением коронарного кровотока ниже TIMI 3, а при отсутствии вышеуказанных приступов ставился диагноз ИМ2Т.

Из исследования исключались пациенты, поступившие не экстренно или имевшие абсолютные противопоказания к проведению коронарографии, а также больные ИМ третьего, четвертого и пятого типов.

Истории болезни всех пациентов были проанализированы с учетом клинико-демографических характеристик, данных анамнеза и физического обследования при поступлении, результатов лабораторных анализов и инструментальных исследований, а также особенностей терапии в период госпитализации.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0. Нормально распределенные количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения групп пациентов с различными типами ИМ использовали таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах более 10 и точный критерий Фишера при ожидаемых частотах менее 10. Различия количественных признаков обычно изучались с помощью t-критерия Стьюдента. В последующем для расчета пороговых значений количественных параметров, их чувствительности и специфичности строили ROC-кривые. Для выявления взаимосвязи отдельных характеристик и типа ИМ использовались процедуры однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики: Инфаркт миокарда второго типа был диагностирован у 175 из 450 пациентов, что составило 38,9% от общего числа включенных больных. По сравнению с ИМ1Т, ИМ2Т чаще встречался у женщин (44,6%

vs 32,7%, $p = 0,01$) и пожилых пациентов (средний возраст $66,86 \pm 12,4$ vs $63,68 \pm 11,9$ лет, $p = 0,007$). На ЭКГ при ИМ2Т реже отмечали подъем сегмента ST (24,6% vs 72,0%, $p = 0,001$). При этом у 114 пациентов (65,1%) с ИМ2Т выявлялись четкие триггеры, способные обусловить наличие дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода к клеткам миокарда: артериальная гиперили гипотензия (АД > 160 или < 90 мм рт. ст.) — у 21 (12,2%); анемия — у 67 (38,3%); фибрилляция предсердий (ФП) — у 24 (13,7%); наличие бронхолегочной инфекции — у 10 (5,7%) больных.

Стоит отметить, наличие сразу нескольких возможных причин развития ИМ у 27 (15,4%) пациентов, а также сравнительно высокую встречаемость подобных триггеров у пациентов с ИМ1Т, наблюдавшуюся в 130 (47,3%) случаях. В анамнезе у пациентов с ИМ2Т чаще имелись сердечно-сосудистые заболевания: предшествовавший ИМ (46,9% против 18,9%, $p < 0,001$), проявления стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) (66,9% против 53,5%, $p = 0,006$), реваскуляризация коронарных сосудов (19,4% против 9,0%, $p = 0,002$). Из других данных анамнеза, представленных в таблице 1, следует отметить сравнимую между группами и довольно низкую (около 10%) распространенность сопутствующей патологии других органов и систем.

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографические характеристики пациентов /
Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель (Characteristic)	ИМ1Т (Type 1 MI), <i>n</i> = 275	ИМ2Т (Type 2 MI), <i>n</i> = 175	<i>p</i>
Возраст, годы (Age, years), <i>M</i> (\pm SD)	63,68 \pm 11,9	66,86 \pm 12,4	0,007
Женский пол (Female), <i>n</i> (%)	90 (32,7)	78 (44,6)	0,01
Подъем ST на ЭКГ (ST-elevation), <i>n</i> (%)	198 (72,0)	43 (24,6)	0,001
АГ в анамнезе (Prior hypertension), <i>n</i> (%)	241 (87,6)	161 (92,0)	0,142
ИМ в анамнезе (Prior MI), <i>n</i> (%)	52 (18,9)	82 (46,9)	< 0,001
Реваскуляризация в анамнезе (Prior revascularization), <i>n</i> (%)	25 (9,0)	34 (19,4)	0,002
ХСН в анамнезе (Prior heart failure), <i>n</i> (%)	24 (8,7)	13 (7,4)	0,522
СД (Diabetes mellitus), <i>n</i> (%)	56 (20,4)	41 (23,4)	0,453
ОНМК/ТИА (Stroke/transient ischemic attack), <i>n</i> (%)	16 (5,8)	16 (9,1)	0,185
ФП в анамнезе (Prior atrial fibrillation), <i>n</i> (%)	27 (9,8)	24 (13,7)	0,214
Наличие бронхолегочных заболеваний, требующих лечения (Bronchopulmonary diseases requiring treatment), <i>n</i> (%)	15 (5,5)	10 (5,7)	0,921
Наличие активных инфекционных заболеваний (Active infectious disease), <i>n</i> (%)	6 (2,2)	5 (2,9)	0,660
Наличие онкологических заболеваний, требующих лечения (Oncological diseases requiring treatment), <i>n</i> (%)	9 (3,3)	4 (2,3)	0,538

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, *M* (\pm SD) — среднее значение и стандартное отклонение, MI — myocardial infarction

Таблица 2 / Table 2

**Основные клинические показатели при поступлении /
Main clinical characteristics on admission**

Показатель (Characteristic)	ИМ1Т (Type 1 MI), n = 274	ИМ2Т (Type 2 MI), n = 175	p
Боль в грудной клетке (Chest pain), n (%)	260 (94,5)	161 (92)	0,217
Одышка (Dyspnea), n (%)	44 (16)	28 (16)	0,987
Синкопе (Syncope), n (%)	5 (1,8)	3 (1,7)	0,931
САД, мм рт. ст. (Systolic blood pressure, mm Hg), M (±SD)	134,92 (±28,6)	138,83 (±26,3)	0,147
ЧСС, уд/мин (Heart rate, per minute), M (±SD)	76,7 (±17,29)	79,62 (±19,45)	0,098

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3 / Table 3

**Лабораторные показатели при поступлении /
Laboratory tests on admission**

Показатель	ИМ1Т (Type 1 MI), n = 275	ИМ2Т (Type 2 MI), n = 175	p
Гемоглобин, г/л (Hemoglobin, g/l), M (±SD)	136,06 (±16,85)	128,75 (±17,08)	0,001
Анемия (Anaemia), n (%)	68 (24,7)	67 (38,3)	0,002
Тропонин I, нг/мл (Troponin I, ng/ml), Me (IQR), n	0,42 (0,08; 3,8),	0,2 (0,07; 1,1),	0,012
Общий холестерин, ммоль/л (Cholesterol, mmol/l), M (±SD)	5,35 (±1,37), n=262	5,0 (±1,36), n = 160	0,026
Триглицериды, ммоль/л (Triglycerides, mmol /l), Me (IQR), n	1,48 (1,08; 2,14), n = 161	1,42 (0,97; 2,05), n = 103	0,311
ЛПНП, ммоль/л (Low density lipoprotein, mmol/l), Me (IQR), n	3,9 (3,0; 5,2), n = 225	3,5 (2,9; 4,9), n = 146	0,196
ЛПВП, ммоль/л (High density lipoprotein mmol/l), Me (IQR), n	1,0 (0,81; 1,21), n = 255	1,01 (0,86; 1,27), n = 155	0,191
Глюкоза, ммоль/л (Glucose, mmol/l), Me (IQR), n	7,2 (6,0; 10,2), n = 272	6,6 (5,7; 9,4), n = 170	0,005
Креатинин, мкмоль/л (Creatinine, μmol/l), M (±SD)	91 (78; 103), n = 273	89 (74; 106), n = 171	0,407

Примечание: ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, Me (IQR) — медиана (межквартильный размах).

Говоря о характере жалоб, пациенты с ИМ2Т имели схожие симптомы с ИМ1Т, в подавляющем большинстве случаев (92,0—94,5%) поступая с типичными ангинозными болями (табл. 2). К тому же между группами не было выявлено достоверных различий в уровнях АД и ЧСС при поступлении, вероятности развития острой (26,4% при ИМ1Т vs 25,9% при ИМ2Т; $p = 0,905$) и хронической сердечной недостаточности (43,7% vs 45,7%, соответственно; $p = 0,690$), а также фибрилляции предсердий (5,4% vs 6,5%, соответственно; $p = 0,617$) к моменту окончания госпитализации.

Что касается лабораторных анализов (табл. 3), то при ИМ2Т в среднем отмечалась более низкая концентрация гемоглобина и, соответственно, чаще диагностировалась анемия (38,3% vs 24,7%,

$p = 0,002$). У пациентов с ИМ1Т регистрировались более высокие значения максимальной концентрации тропонина, чем при ИМ2Т ($p = 0,012$). Также при изучаемом варианте заболевания цифры холестерина ($p = 0,026$) и глюкозы ($p = 0,005$) были ниже по сравнению с ИМ1Т. По данным ЭКГ, была выявлена достоверная разница в частоте встречаемости БЛНПГ при разных типах ИМ: 12% при ИМ2Т, против 4% при ИМ1Т ($p = 0,002$). При эхокардиографии зоны нарушений локальной сократимости значительно чаще встречались при ИМ1Т [69,5% vs 49,1%; $p < 0,001$]. Интересно, что при ИМ2Т реже выявлялись небольшие (52,1% vs 54,7%) или умеренные (29,0% vs 33,9%) пороки сердца, однако чаще диагностировались тяжелые пороки (16,5% vs 7,5%, $p = 0,033$).

У пациентов с ИМ2Т анатомический размер максимального стеноза коронарных артерий был значительно меньше (90% (межквартильный размах, 80—90%) vs 100%, (межквартильный размах, 99—100%); $p < 0,001$), а в 12 (6,9%) случаях ни одна из артерий не была ангиографически значимо поражена. При обоих типах ИМ чаще всего встречалось трехсосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий [172 (62,6%) при ИМ1Т vs 110 (62,9%) при ИМ2Т, $p < 0,001$]. Стентирование проводилось значительно чаще при ИМ1Т: 93,4% vs 57,7%, $p < 0,001$ (табл. 4).

Сроки госпитализации у больных с разными типами ИМ были сопоставимыми ($7,8 \pm 3,3$ при ИМ1Т vs $7,9 \pm 3,3$ дней при ИМ2Т, $p = 0,919$) в то время как показатели внутрибольничной смертности были более низкими при ИМ2Т, хотя указанные различия оказались статистически недостоверными [13 (7,4%) vs 29 (10,5%), $p = 0,263$].

Значимых различий в применяемой терапии в период госпитализации при ИМ разных типов выявлено не было, в т.ч. в отношении антитромбоцитарных препаратов ($p = 0,522$) и статинов ($p = 0,096$) (рис. 1).

Таблица 4 / Table 4

Электро-, эхокардиографические и ангиографические характеристики / Electro-, echocardiographic and angiographic characteristics of patients

Показатель (characteristic)	ИМ 1Т (Type 1 MI), $n = 275$	ИМ 2Т (Type 2 MI), $n = 175$	p
ФП (Atrial fibrillation), n (%)	33 (12,3)	24 (13,7)	0,635
БПНПГ (Right Bundle Branch Block), n (%)	16 (5,8)	11 (6,3)	0,884
БЛНПГ (Left Bundle Branch Block), n (%)	11 (4,0)	21 (12,0)	0,002
ФВ ЛЖ (Ejection Fraction), %, М (\pm SD)	42,3 (\pm 9,4), $n = 230$	44,3 (\pm 10,6), $n = 137$	0,071
Зоны гипо/акинезии (Akinesia/ Hypokinesia), n (%)	191 (69,5), $n = 256$	86 (49,1), $n = 165$	$< 0,001$
Легочная гипертензия (Pulmonary hypertension), n (%)	50 (18,2), $n = 252$	40 (22,9), $n = 162$	0,243
Гипертрофия ЛЖ (Left Ventricular Hypertrophy), n (%)	204 (74,2), $n = 255$	131 (74,9), $n = 165$	0,880
Нет ангиографически значимых поражений (No angiographic significant lesions), n (%)	0 (0)	12 (6,9)	
Поражение 3 ветвей (3-vessel disease), n (%)	172 (62,6)	110 (62,9)	
Максимальный диаметр стеноза (Maximum stenosis diameter), Ме (IQR), n	100 (99; 100)	90 (80; 90)	$< 0,001$

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, БПНПГ — блокада правой ножки пучки Гиса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

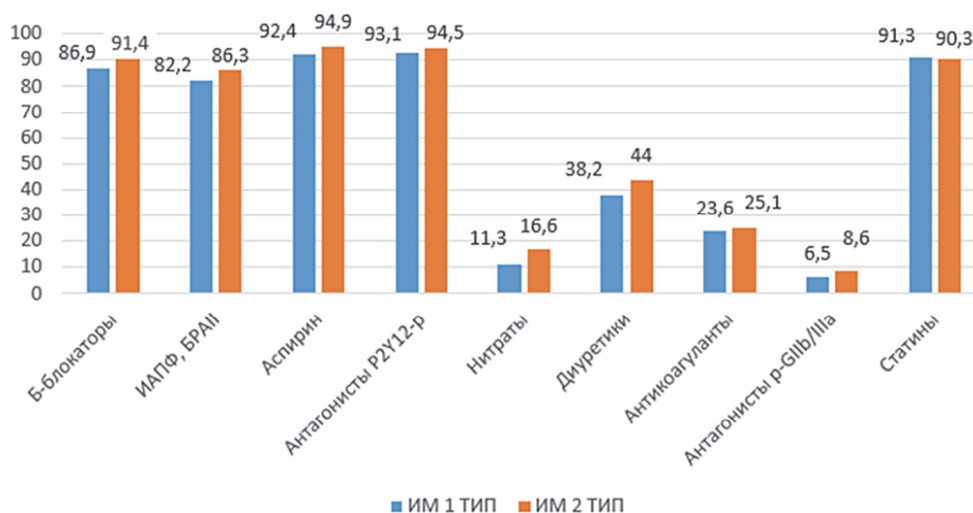


Рис. 1. Применяемая терапия при ИМ 1 и 2 типов / **Fig. 1.** Therapy in type 1 and 2 myocardial infarction

Примечание (Note): β -блокаторы (Beta-blockers); ИАПФ, БРАП (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers); Аспирин (Aspirin); Антагонисты P2Y12 рецепторов (P2Y12 antagonists); Нитраты (Nitrates); Диуретики (Diuretics); Антагонисты GIIb/IIIa рецепторов (Glycoprotein IIb/IIIa antagonists); Статины (Statins)

**Предикторы наличия ИМ2Т (однофакторный и многофакторный анализ) /
Predictors of the presence of Type 2 MI**

Показатель (characteristic)	ОШ (95% ДИ) в однофакторном анализе / Odds ratio (95% CI) in uni-variable analysis	ОШ (95% ДИ) в многофакторном анализе / Odds ratio (95% CI) in multi-variable analysis
Отсутствие подъема ST (Absence of ST elevation)	7,8 (5,0—12,0)*	6,5 (3,9—10,8)*
ЭКГ-БЛНПГ (Left Bundle Branch Block)	3,2 (1,5—6,8)*	3,1 (1,2—7,8)*
Отсутствие зон нарушения локальной сократимости при ЭХО-КГ (Absence of regional wall motion abnormality)	2,7(1,8—4,1)*	2,0 (1,2—3,4)*
Реваскуляризация в анамнезе (Prior Revascularization)	2,4 (1,4—4,2)*	1,7 (0,7—4,0)
ИМ в анамнезе (Prior Myocardial Infarction)	2,3 (1,5—3,6)*	1,4 (0,7—2,9)
Возраст \geq 70 лет (Age 70 years)	2,0 (1,4—3,0)*	1,9 (1,1—3,2)*
Анемия (Anaemia)	1,9 (1,3—2,9)*	1,8 (1,0—3,1)*
ИБС в анамнезе (Coronary heart disease)	1,73 (1,17—2,57)*	0,8 (0,4—1,3)
Женский пол (Female sex)	1,65 (1,12—2,44)*	1,5 (0,9—2,4)

Примечание (Note): * $p < 0,05$.

Параметры, сохранявшие ассоциацию с типом инфаркта в однофакторном и многофакторном лог-регрессионных анализах, представлены в таблице 5. Независимыми предикторами наличия ИМ2Т были: отсутствие подъема сегмента ST на ЭКГ [отношение шансов (ОШ) 6,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,9—10,8, $p < 0,001$], отсутствие зон нарушения локальной сократимости при эхокардиографии (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,2—3,4, $p = 0,005$), наличие БЛНПГ (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,2—7,8, $p = 0,016$), возраст ≥ 70 лет (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1—3,2, $p = 0,019$), и наличие анемии (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,0—3,1, $p = 0,028$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании нами были проанализированы отличительные признаки ИМ2Т, частота встречаемости которого составила 38,9% от общего количества включенных пациентов.

Говоря о распространенности указанного заболевания, находящейся, по разным данным, в пределах от 2% до 57% [2, 3, 9—12], необходимо отметить, что частота диагностики ИМ2Т напрямую зависит от использованных критериев, а столь несопоставимые друг с другом результаты других работ отражают имеющуюся неопределенность в современной классификации ИМ и отсутствие однозначных признаков, позволяющих отличить ИМ первого и второго типа [13, 14].

В самом деле, предыдущие исследования опирались, в основном, на клиническую часть определения ИМ2Т, согласно которому для подтверждения диагноза было необходимо наличие условий, приводивших к дисбалансу потребности и доставки кислорода к миокарду. Однако не все подобные причины поддаются учету ввиду их сложного характера и большого числа. Другие исследователи предлагали присвоение типа ИМ, исходя из всех имевшихся данных, что приводило к субъективности полученных результатов [15]. Главным ограничением таких работ была низкая частота проведения коронарографии, которая у пациентов с ИМ2Т не превышала 50%, а зачастую была намного меньшей [16]. По нашим представлениям, нарушение целостности бляшки или коронарный тромбоз могут быть подтверждены или исключены лишь с помощью ангиографии коронарных артерий [16, 17], в связи с чем невыполнение данного исследования являлось критерием исключения из исследования. Случаи коронарной окклюзии (47,3%) у лиц, имевших типичные для ИМ2Т провоцирующие факторы, и отсутствия признаков атеротромбоза (34,9%) при одновременном наличии классической клиники ИМ демонстрируют важность применения ангиографического метода (табл. 6).

Распределение пациентов согласно наличию ангиографических критериев и клинических признаков (провоцирующих факторов, «триггеров») ИМ2Т / Distribution of patients according to the presence of angiographic criteria and triggers of type 2 myocardial infarction

		Данные ангиографии, n = 450	
		Есть признаки атеротромбоза (Signs of atherothrombosis), n, %	Нет признаков атеротромбоза (Absence of atherothrombosis), n, %
		275 (61,1%)	175 (38,9%)
Провоцирующие факторы (provoking factors), n = 450	Есть, n = 244	130 (47,3%)	114 (65,1%)
	Нет, n = 206	145 (52,7%)	61 (34,9%)

Достоинством нашего подхода является объективность и однозначность, хотя с его применением неклассифицированными могут оставаться пациенты с ИМ без подъема сегмента ST низкого риска, которым не всегда выполняется рентген-контрастное исследование. К тому же неверно классифицированными могут оказаться больные ИМ1Т, имевшие спонтанную реперфузию. Одним из способов преодоления диагностических сложностей в некоторых ситуациях может быть выполнение внутрисосудистых методов исследования, обладающих более высокой разрешающей способностью и позволяющих детальнее охарактеризовать структуру атеросклеротической бляшки [18].

В нашей работе ИМ2Т чаще встречался у пожилых пациентов, что, вероятно, обусловлено большей распространенностью сопутствующих заболеваний («триггеров»), обширностью атеросклеротического процесса в коронарных артериях, изменениями сосудистой стенки у лиц соответствующего возраста. Наличие среди больных ИМ2Т большей части пациентов женского пола, может отражать некоторые гендер-специфические механизмы развития ИМ, прежде всего связанные с дисфункцией микроциркуляторного русла и вазоспазмом, реже наблюдающиеся у мужчин [19]. Указанные характеристики в целом согласуются с ранее полученными данными [2, 3].

Тот факт, что ИМ2Т в нашей работе реже сопровождался подъемом сегмента ST на ЭКГ

(24,6%) и характеризовался менее выраженным повышением тропонина, свидетельствует в пользу меньшей площади поражения и, вероятно, является следствием частично сохраненного кровотока с низкой вероятностью развития трансмурального повреждения миокарда [20]. Следует отметить, что частота элевации сегмента ST у ИМ 2 колеблется с 3,4% до 16% [7, 21], по данным различных исследований. Matsue et al., на примере 171 пациента с вазоспастической стенокардией продемонстрировали, что частота подъема ST на ЭКГ в случаях развития ИМ2Т у таких больных равна 52% [22], при этом наличие вазоспазма может быть подтверждено только посредством выполнения провоцирующей пробы с введением ацетилхолина, которая не проводилась у наших больных, что не позволяет, в свою очередь, исключать подобную этиологию заболевания.

Отсутствие нарушений локальной сократимости стало еще одним предиктором наличия ИМ2Т в проведенном нами исследовании, что также свидетельствует в пользу меньшей площади пораженного миокарда при данной разновидности ИМ. По данным других авторов, зоны гипо- и акинеза регистрировались в 48—59% случаев [23], что сравнимо с нашими данными.

В нашей работе выявлена более частая встречаемость БЛНПГ при ИМ2Т (12% при втором типе, против 4% при первом ($p = 0,002$)), аналогично результатам Baron et al. [2] (11,6% против 6,3%, $p < 0,001$), а также G. Cediell et al. [9], причем ее ассоциация с данным заболеванием ока-

залась независимой от других факторов. Нельзя исключить, что изучаемый тип ИМ характеризуется постепенным развитием некроза миокарда с нередким вовлечением чувствительной к ишемии проводящей системы сердца.

Еще более логичной выглядит высокая распространенность анемии (24,7%) среди пациентов с ИМ2Т как одного из триггеров развития уже упоминавшегося ишемического дисбаланса. Так, в работе Saaby et al. выраженная анемия (гемоглобин менее 88 г/л, для женщин — менее 80 г/л) отмечалась у 20,83% (30, $n = 144$) пациентов с ИМ2Т и была связана с неблагоприятным клиническим прогнозом [3, 7]. Разумеется, очевидным следствием малокровия является нарушение адекватной оксигенации миокарда. Отличительной особенностью нашего исследования является относительно небольшое число пациентов с острыми и требующими активного лечения заболеваниями других органов и систем, что является прямым следствием принятых нами критериев включения и позволило избежать неверной диагностики повреждения миокарда в отсутствие ишемии, часто встречающегося на фоне сопутствующей патологии и проявляющегося лишь повышением значений тропонина [24].

Тот факт, что распространенность и выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий являются сопоставимыми для обоих типов ИМ, с вовлечением трех артериальных бассейнов более чем в 60% случаев, не является неожиданным. Ранее считалось, что диагноз ИМ не может быть установлен в отсутствие гемодинамически значимых стенозов [25], хотя впоследствии такая точка зрения была отвергнута [13]. Как следует из результатов Saaby et al. [3], при ИМ1Т поражение коронарных артерий в равной степени может быть однососудистым (51,3% случаев) или многососудистым (48,7% случаев), тогда как при ИМ2Т многососудистое поражение встречается гораздо чаще — у 86,9% пациентов ($p < 0,001$), что объясняется большей предрасположенностью миокарда к ишемии при наличии анатомического субстрата и триггеров достаточ-

ной силы. Это также объясняет более частую распространенность клиники ИБС, постинфарктного кардиосклероза и реваскуляризации в анамнезе среди больных ИМ2Т, что согласуется с данными предыдущих исследований [2, 3].

Несмотря на важные различия в исходных характеристиках, стратегия лечения больных с разными типами ИМ была схожей. Это обусловлено отсутствием формальных руководящих принципов в отношении тактики ведения пациентов с ИМ2Т [3, 8, 21]. Можно сказать, что назначение бета-адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов было вполне обоснованным с учетом отмеченной выше высокой распространенности атеросклероза в обеих группах, хотя в отсутствие поражения коронарных артерий у малой части больных такая схема терапии, очевидно, не имеет доказательной базы.

Наконец, между двумя группами ИМ не выявлено статистически достоверных различий в показателях внутрибольничной смертности, однако число летальных случаев было выше при ИМ1Т (10,5% против 7,4%), что соответствует результатам Javed et al. [12]. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической значимости ИМ2Т, требующей своевременной оценки риска неблагоприятных исходов, а также проведения диагностических и лечебных мероприятий в соответствии с предполагаемой этиологией и провоцирующими факторами.

Однозначным преимуществом нашего исследования является доступность ангиографических данных для всех больных, позволившая морфологически охарактеризовать поражение коронарного русла и применить разработанные нами критерии для различения ИМ первого и второго типа, которые могут стать важным шагом в развитии и клинической адаптации международно принятого определения ИМ.

ВЫВОДЫ

Инфаркт миокарда второго типа диагностируется у 38,9% пациентов с ИМ при выполнении коронароангиографии и независимо ассоциирован с пожилым возрастом (≥ 70 лет), наличием

анемии, блокады левой ножки пучка Гиса, а также отсутствием подъема сегмента ST на электрокардиограмме и нарушений локальной сократимости при проведении эхокардиографии. Вместе с тем ИМ первого и второго типа схожи между собой по клинической картине, частоте осложнений, частоте атеросклеротического поражения коронарного русла и уровню внутрибольничной смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thygesen K. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 16. P. 2020—2035.
2. Baron T. et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice // *Heart*. 2015. Vol. 101. № 2. P. 101—106.
3. Saaby L. et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort // *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2014. Vol. 127. № 4. P. 295—302.
4. Sandoval Y. et al. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. Vol. 63. № 20. P. 2079—2087.
5. Stein G.Y. et al. Type-II myocardial infarction — Patient characteristics, management and outcomes // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 1. P. 1—6.
6. Кузнецова О.Ю. и др. Классификация типов острого инфаркта миокарда и предпосылки для ее создания. Инфаркт миокарда второго типа // *Российский семейный врач*. 2017. Т. 21. № 3. P. 5—15.
7. Saaby L. et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction // *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2013. Vol. 126, № 9. P. 789—797.
8. Sarkisian L. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins // *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2016. Vol. 129. № 4. P. 446.e5—446.e21.
9. Cediell G. et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury // *Heart*. 2017. Vol. 103. № 8. P. 616—622.
10. López-Cuenca A. et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: Clinical features, treatment strategies and outcomes // *J. Geriatr. Cardiol*. 2016. Vol. 13. № 1. P. 15—22.
11. Stein G.Y. et al. Type-II myocardial infarction-patient characteristics, management and outcomes // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 1. P. e84285.
12. Javed U. et al. Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction // *Am. J. Cardiol. Elsevier Inc.*, 2009. Vol. 104. № 1. P. 9—13.
13. Januzzi J.L. et al. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. Vol. 70. № 13. P. 1569—1572.
14. Жарский С.Л. Инфаркт миокарда второго типа: решенные и нерешенные вопросы // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016. Vol. 92. № (6). P. 404—409.
15. McCarthy C.P. et al. Type 2 Myocardial Infarction — An Evolving Entity // *Circ. J*. 2018.
16. Alpert J.S. et al. Diagnostic and Therapeutic Implications of Type 2 Myocardial Infarction: Review and Commentary // *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2014. Vol. 127. № 2. P. 105—108.
17. Smilowitz N.R. et al. Diagnosis and Management of Type II Myocardial Infarction: Increased Demand for a Limited Supply of Evidence // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2015. Vol. 17. № 2. P. 1—7.
18. Anderson J.L. et al. Acute Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med*. 2017. Vol. 376. № 21. P. 2053—2064.
19. Tweet M.S. et al. Unique Presentations and Etiologies of Myocardial Infarction in Women // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2017. Vol. 19. № 9.
20. Hanson I. et al. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction // *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2013. Vol. 82. № 4. P. 622—628.
21. Baron T. et al. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction // *Am. J. Med*. 2016. Vol. 129. № 4. P. 398—406.
22. Matsue Y. et al. Clinical Features and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction in Vasospastic Angina // *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2015. Vol. 128. № 4. P. 389—395.
23. Smilowitz N.R. et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis // *Int. J. Cardiol. Elsevier B.V.*, 2016. Vol. 218. P. 196—201.
24. Chapman A.R. et al. Refining the Diagnosis of Type 2 Myocardial Infarction // *JAMA Cardiol*. 2017. Vol. 2. № 1. P. 106.
25. Nestelberger T. et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. Vol. 70. № 13. P. 1558—1568.

Поступила 10.04.2018
Принята 31.05.2018

TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION: CLINICAL AND DEMOGRAPHIC FEATURES, LABORATORY AND INSTRUMENTAL ASSOCIATIONS

H.T. Hoang¹, A.A. Kitbalyan², P.V. Lazarev¹, V.V. Maiskov^{1,3},
E.E. Shkolinikova¹, I.A. Meray¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Moscow State University, Moscow, Russia

³Vinogradov Clinical Hospital No. 64, Moscow, Russia

Abstract. *Background:* Type 2 (T2) myocardial infarction (MI) is diagnosed in patients with acute coronary syndrome with increasing frequency. However, the information on etiology, pathogenetic mechanisms, instrumental and laboratory features is inconsistent.

Purpose: to examine the clinical and demographic parameters, and results of routinely performed laboratory and instrumental test in patients with T2 MI and compare them with population characteristics of type 1 (T1) MI.

Methods: We retrospectively included 450 consecutive patients admitted with acute MI diagnosed in accordance with the Third Universal Definition (2012) that underwent coronary angiography. T1 MI was diagnosed in the presence of intraluminal thrombus in the epicardial vessel, or absence of atherosclerotic plaque integrity with decreased myocardial blood flow (TIMI < 3). All other patients were classified as having T2 MI. We analyzed electronic medical records to obtain their data. Student's t-test and chi-square methods were used to compare single variables in patients with T1 and T2 MI. Multiple logistic regression was then performed to establish independent association of studied parameters with the type of MI.

Results: Type 2 MI was diagnosed in 175 (39%) patients and was associated with increasing age ($p = 0.007$) and female gender ($p = 0.01$). T2 MI patients more frequently present without ST segment elevation ($p = 0.001$) and have lower troponin values ($p = 0.001$). They also had more often had a previous MI ($p < 0.001$) and had undergone myocardial revascularisation ($p = 0.002$). The absence of obstructive coronary atherosclerosis was diagnosed in a small fraction of patients with T2 MI [12 (6.9%)]. Independent predictors of having T2 MI were the presence of anemia ($p < 0.001$), left bundle branch block ($p = 0.019$), the absence of ST-segment elevation ($p = 0.001$), age ≥ 70 years ($p = 0.014$) and the absence of local wall motion abnormalities on echocardiography ($p = 0.002$).

Conclusion: Type 2 myocardial infarction is diagnosed in a substantial proportion of MI patients and is independently associated with concomitant anemia, left bundle branch block, absence of ST-segment elevation, older age, and the echocardiographic absence of local hypo- and akinesia of the left ventricle.

Key words: type 1 myocardial infarction, type 2 myocardial infarction, atherosclerosis, coronary angiography

Correspondence Author:

Lazarev Pavel Valerievich. PhD, assistant of Department of internal diseases, Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, Miklukho-Maklaya street, 8, Moscow, Russia. E-mail: spaceman665@gmail.com, lazarev@pfur.ru. SPIN RSCI 8049-8403. ORCID 0000-0003-4769-5834

REFERENCES

1. Thygesen K. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 16. P. 2020—2035.
2. Baron T. et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015. Vol. 101. № 2. P. 101—106.
3. Saaby L. et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2014. Vol. 127. № 4. P. 295—302.
4. Sandoval Y. et al. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. Vol. 63. № 20. P. 2079—2087.
5. Stein G.Y. et al. Type-II myocardial infarction — Patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 1. P. 1—6.
6. Kuznetsova O.Yu. et al. The classification of acute myocardial infarction types and the preconditions for its development. Type II myocardial infarction. *Russian family doctor*. 2017. Vol. 21. No. 3. P. 5—15. (In Russ.).

7. Saaby L. et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2013. Vol. 126. № 9. P. 789—797.
8. Sarkisian L. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2016. Vol. 129. № 4. P. 446.e5—446.e21.
9. Cediel G. et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017. Vol. 103. № 8. P. 616—622.
10. López-Cuenca A. et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: Clinical features, treatment strategies and outcomes. *J. Geriatr. Cardiol*. 2016. Vol. 13. № 1. P. 15—22.
11. Stein G.Y. et al. Type-II myocardial infarction-patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 1. P. e84285.
12. Javed U. et al. Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol. Elsevier Inc.*, 2009. Vol. 104. № 1. P. 9—13.
13. Januzzi J.L. et al. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. Vol. 70. № 13. P. 1569—1572.
14. Zharsky S. L. Type 2 myocardial infarction: Solved and unsolved issues. *Heart: journal for practitioners*. 2016. Vol. 92. No. (6). P. 404—409. (In Russ.).
15. McCarthy C.P. et al. Type 2 Myocardial Infarction — An Evolving Entity. *Circ. J*. 2018.
16. Alpert J.S. et al. Diagnostic and Therapeutic Implications of Type 2 Myocardial Infarction: Review and Commentary. *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2014. Vol. 127. № 2. P. 105—108.
17. Smilowitz N.R. et al. Diagnosis and Management of Type II Myocardial Infarction: Increased Demand for a Limited Supply of Evidence. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2015. Vol. 17. № 2. P. 1—7.
18. Anderson J.L. et al. Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med*. 2017. Vol. 376. № 21. P. 2053—2064.
19. Tweet M.S. et al. Unique Presentations and Etiologies of Myocardial Infarction in Women. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 2017. Vol. 19. № 9.
20. Hanson I. et al. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2013. Vol. 82. № 4. P. 622—628.
21. Baron T. et al. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am. J. Med*. 2016. Vol. 129. № 4. P. 398—406.
22. Matsue Y. et al. Clinical Features and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction in Vasospastic Angina. *Am. J. Med. Elsevier Inc*, 2015. Vol. 128. № 4. P. 389—395.
23. Smilowitz N.R. et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int. J. Cardiol. Elsevier B.V.*, 2016. Vol. 218. P. 196—201.
24. Chapman A.R. et al. Refining the Diagnosis of Type 2 Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2017. Vol. 2. № 1. P. 106.
25. Nestelberger T. et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. Vol. 70. № 13. P. 1558—1568.

Received 10.04.2018

Accepted 31.05.2018



ТРАВМАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-159-164
УДК 61(617.58-089)+617.57

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ПЕРЕЛОМОВ И ПЕРЕЛОМОВЫВИХОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

**Н.В. Загородний¹, С.Е. Федоров², М.Д. Абакиров¹,
А.В. Смирнов², О.А. Аль Баварид¹**

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Городская клиническая больница им. В.П. Демикова
Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

Цель и задачи исследования: оценить и сравнить результаты хирургического лечения сложных переломов и переломовывихов проксимального отдела плечевой кости различными методами.

Материалы и методы: проведен анализ результатов хирургического лечения 202 пациентов с 3-х и 4-хфрагментарными переломами и переломовывихами проксимального отдела плечевой кости за период времени 2015—2017 гг. в ГКБ им В.П. Демикова. Все пациенты были случайным образом распределены в 4 группы. В первую группу вошли 68 человек, которым проведено хирургическое лечение пластинами Philos, во вторую группу (48 пациентов) — штифтами системы Multiloc, в третью группу (32 больных) — гемиартропластика системой Zimmer-Biomet, в четвертую группу (54 случая) — тотальным реверсивным эндопротезом Zimmer-Biomet.

Результаты: на основании анализа хирургического лечения 202 больных с переломовывихами и сложными переломами проксимального метаэпифиза плечевой кости в сроки до 7 дней с момента получения травмы мы пришли к заключению, что наиболее эффективным методом является эндопротезирование (ЭП) плечевого сустава реверсивной системой. Этот метод позволяет в ранние сроки реабилитационного лечения достичь максимальной амплитуды движений в плечевом суставе. В основной группе, где применялось реверсивное эндопротезирование, отличные и хорошие результаты по шкалам Constant-Murley и ASES получены у 46 больных (85,2%). Неудовлетворительных исходов не было. Более скромные результаты получены в группах, где выполнялся остеосинтез переломов штифтами и пластинами и признан несостоятельным метод гемиартропластики для хирургического лечения «свежих» переломовывихов и сложных переломов проксимального метаэпифиза плечевой кости.

Ключевые слова: переломовывих головки плеча, гемиартропластика, остеосинтез перелома проксимального метаэпифиза плеча, реверсивная артропластика плечевого сустава

Ответственный за переписку:

Аль Баварид Омар Абед Аль Хафез Мофлех, ординатор кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: alomar442@mail.ru.
SPIN-код 5383-0659, ORCID 0000-0001-9119-0089.

Для цитирования:

Загородний Н.В., Федоров С.Е., Абакиров М.Д., Смирнов А.В., Аль Баварид О.А. Выбор оптимального метода хирургического лечения сложных переломов и переломовывихов проксимального отдела плечевой кости // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 159—164. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-159-164.

For citation:

Zagorodniy N.V., Fedorov S.E., Abakirov M.D., Smirnov A.V., Al Bawareed O.A. (2018). Choice of the optimal method of surgical treatment of complex fractures and fracture-dislocations of the proximal humerus. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 159—164. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-159-164.

Переломы и переломовывихи проксимального отдела плечевой кости составляет 4,7—8,8% всех переломов скелета [1—3] и до 70% переломов плечевой кости [4, 5]. Этот вид травм занимает второе место после переломов шейки бедра [6]. При этом процент переломов области проксимального плеча значительно возрастает с увеличением возраста пациента. Доля низкоэнергетических многофрагментарных переломов головки плеча и переломовывихов у пожилых пациентов составляет 30—45% от всех переломов проксимального отдела плеча [7, 8]. У молодых больных подобные травмы возникают при высокоэнергетических воздействиях и составляют около 17—20% всех переломов плечевой кости [9]. Результаты хирургического вмешательства тяжелых переломов и переломовывихов верхнего отдела плечевой кости часто не удовлетворяют лечащих врачей [10, 11] из-за значимого ограничения функции плечевого сустава и снижения трудоспособности и мобильности пациентов.

Цель и задачи исследования: оценить и сравнить результаты хирургического лечения сложных переломов и переломовывихов проксимального отдела плечевой кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводен анализ результатов хирургического лечения 202 пациентов с 3-х, 4-хфрагментарными (сложными) переломами и переломовывихами проксимального отдела плечевой кости по Neer [12, 13] (1970 г.) за период времени с 2015 по 2017 гг. в ГКБ им. В.П. Демикова в двух отделениях травматологии. От всех участников исследования получено согласие на обработку персональных данных согласно Хельсинк-

ской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Среди пострадавших преобладали женщины — 76%, средний возраст пациентов составлял 68,7 лет.

Все пациенты были случайным образом распределены в 4 группы. В первую группу вошли 68 человек, которым проведено хирургическое лечение пластинами Philos, во вторую (48 пациентов) — штифтами системы Multiloc, в третью (32 больных) — гемиартропластика системой Zimmer-Biomet, в четвертую, основную группу (54 случая) — тотальным реверсивным эндопротезом Zimmer-Biomet. Группы сопоставимы по полу, возрасту и механизму травмы (в 94% случаев — изолированная травма). Оперативное лечение проводилось на 2—7 сутки с момента получения травмы. Использовался, как правило, дельтопекторальный доступ. Пассивные движения начинались на вторые сутки после операции, активные — через 7 дней. Далее всем больным выполнен второй этап реабилитации в специализированном учреждении или в поликлинических условиях. Максимальный срок наблюдения 2,5 года. Результаты лечения оценивались по шкалам Constant-Murley и ASES [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

На результатах лечения наших пациентов безусловно сказались осложнения, которые сопутствовали выбранному методу хирургического лечения сложных переломов проксимального метаэпифиза плечевой кости или переломовывихов головки плеча. В таблице 1 показан сравнительный анализ осложнений во всех группах.

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика осложнений в каждой из 4-х групп наблюдения /
The characteristic of complications in each of the 4 observation groups**

Осложнение / Complications	1 и 2 группы: остеосинтез (n = 116) / 100% / 1 and 2 groups osteosynthesis (n = 116) / 100%	3 группа: гемиартропластика (n = 32) / 100% / 3 group hemiarthroplasty (n = 32) / 100%	4 группа: реверсивное ЭП (n = 5) / 100% / 4 group reverse Endoprosthesis (n = 5) / 100%
1. Контрактура / Contracture	64 (55,2)	27 (84,4%)	8 (14,8%)
2. Субакромиальный импиджмент + болевой синдром / Subacromial impachment + pain syndrome	9 (7,8%)	14 (43,8%)	0 (0%)
3. Вывих головки ЭП / Endoprosthesis Dislocation	—	5 (15,6%)	0 (0%)
4. Нагноение п./о раны / Wound infection	7 (6%)	3 (8,8%)	3 (5,6%)
5. Асептический некроз головки п./ Aseptic necrosis of humeral head	24 (20,7%)	—	—
6. Несращение перелома / Fracture Non-union	13 (11,2%)	—	—
7. Перипротезный перелом / Periprosthetic fracture	—	0 (0%)	1 (1,8%)

Таблица 2 / Table 2

**Результаты лечения больных /
Results of treatment of patients**

Результат по оценочным шкалам Constant-Murley и ASES. Result based on Con- stant-Murley and ASES scores .	I группа — о/с пластинами Philos (n = 68)/10% / I group — o/with plates Philos (n = 68)/100%	II группа — о/с штифтами Multiloc (n = 48)/100% / II group — with / with pins Multiloc (n = 48)/100%	III группа — гемиартропластика (n = 32)/100% / III group — hemiarthroplasty (n = 32)/100%	IV группа — реверсивное ЭП (n = 54)/100% / IV group — reverse endoprosthesis (n = 54)/100%
Отличный / Excellent	6 (8,8%)	5 (10,4%)	0 (0%)	12 (22,4%)
Хороший / Good	18 (26,5%)	16 (33,4%)	0 (0%)	34 (63%)
Удовлетворит. / Satisfactory	34 (50%)	22 (45,8%)	17 (53,1%)	8 (14,8%)
Неудовлетворит. / Unsatisfactory	10 (14,7%)	5 (10,4%)	15 (46,9%)	0 (0%)

Осложнения чаще встречались в группе больных, которым проведена гемиартропластика ($n = 32$). Среди осложнений были выявлены: смешанная контрактура у 27 больных (84,4%), субакромиальный импиджмент и болевой синдром при движениях рукой у 14 пациентов (43,8%), вывих головки эндопротеза — 5 случаев (15,6%), нагноение — 3 случая (8,8%). Осложнений в группах, где проводился остеосинтез штифтом ($n = 48$) или пластиной ($n = 68$; всего в 2-х группах 116 больных) (значимой разницы в количестве осложнений не выявлено, $p < 0,05$), было меньше, чем в 3 группе, однако они повлияли на результаты лечения. Нами выявлены: нагноение раны у 7 больных (6%), асептический некроз головки плеча у 24 пациентов (20,7%), субакро-

миальный импиджмент и болевой синдром — 9 случаев (7,8%), несращение перелома у 13 человек (11,2%), контрактура разной степени выраженности — 64 случая (55,2%). Из осложнений в основной группе ($n = 54$) следует выделить: 1 случай перипротезного перелома (1,8%), 3 случая поверхностной инфекции (5,6%), которую удалось купировать консервативными методами, контрактура — 8 случаев (14,8%). Болевой синдром был купирован практически у всех больных на 2—3 день после операции, что позволило начать раннее восстановление движений в плечевом суставе.

Результаты лечения больных приведены в табл. 2.

Отдаленные результаты лечения у всех 4-х групп пациентов мы установили как 1 год после проведенного хирургического лечения. Отдаленные результаты в первых двух группах (остеосинтез блокируемым штифтом или пластиной с угловой стабильностью винтов) были следующие: в первой — отличные результаты получены у 6 человек (8,8%), хорошие — у 18 больных (26,5%), удовлетворительные — у 34 пациентов (50%), неудовлетворительные — в 10 случаях (14,7%). Во второй группе результаты получены не значительно лучше, первой ($p < 0,05$). В третьей группе отличных и хороших результатов не отмечено и получено равное количество удовлетворительных и неудовлетворительных результатов. В основной группе результаты значительно отличались от групп сравнения: отличных результатов получено у 12 человек (22,2%), хороших — у 34 больных (63%) и удовлетворительных — в 8 случаях (14,8%). Неудовлетворительных исходов не было.

ВЫВОДЫ

В данном исследовании выявлено, что болевой синдром и ограничение движений в плечевом суставе встречались реже в основной группе, где применялась методика первичного реверсивного эндопротезирования, и, как следствие, показатели оценочных шкал были лучше. Мы считаем, что гемиартропластика не может быть применима у пациентов со сложными переломами и переломовывихами проксимального отдела плечевой кости. В то же время реверсивное эндопротезирование имеет приоритетное значение при выборе хирургического лечения рассматриваемых повреждений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каплан А.В., Махсон Н.Е., Мельникова В.М. Гнойная травматология костей и суставов. М.: Медицина, 1985. 384 с.

2. Лазарев А.Ф., Солод Э.И. Остеосинтез при переломах шейки плечевой кости у больных пожилого возраста // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2003; 3: 57—61.
3. Крупко И.Л. Руководство по травматологии и ортопедии. Л.: Медицина, 1974. 279 с.
4. Ненашев Д.В., Майков С.В. Применение алгоритма выбора хирургической тактики при эндопротезировании плечевого сустава // Профилактическая и клиническая медицина. 2011; (3):413—415.
5. Di Giovanni J., Marra G., Park J.Y., Bigliani L.U. Hemiarthroplasty for glenohumeral arthritis with massive rotator cuff tears // Orthop. Clin. North Am. 1998; 29: 477—489.
6. Дзясин Н.Г. Результаты тотального эндопротезирования плечевого сустава реверсивной конструкцией Delta Xtend™ // Травматология и ортопедия. 2011; (4): 105—107.
7. Nam D., Kepler C.K., Neviasser A.S., Jones K.J., Wright T.M., Craig E.V., Warren R.F. Reverse total shoulder arthroplasty: current concepts, results, and component wear analysis // J. Bone Joint Surg. Am. 2010; 92, Suppl. 2: 23—35.
8. Nwakama A.C., Cofield R.H., Kavanagh B.F., Loehr J.F. Semiconstrained total shoulder arthroplasty for glenohumeral arthritis and massive rotator cuff tearing // J. Shoulder Elbow Surg. 2000; 9(4):302—307.
9. Гиришин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии. М., 2004. С. 55—57.
10. Лазарев А.Ф., Солод Э.И. Остеосинтез при переломах шейки плечевой кости у больных пожилого возраста // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2003; 3: 57—61.
11. Макарова С.И. Лечение переломов проксимального отдела плечевой кости: дисс. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2007. С. 3—160.
12. Лоскутов А.Е., Томилин В.Н. Эндопротезирование при полифрагментарных переломах головки плечевой кости // Травма. 2010. Т. 11, № 4. С. 436—440.
13. Neer C.S. II. Fractures and dislocations of the shoulder / Ed. by C.A. Rockwood, D.P. Green // Fractures. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1984. P. 675—707.
14. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетова. М.: Антидор, 2002. 440 с.

Поступила 13.03.2018

Принята 31.05.2018

CHOICE OF THE OPTIMAL METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF COMPLEX FRACTURES AND FRACTURE-DISLOCATIONS OF THE PROXIMAL HUMERUS

N.V. Zagorodniy¹, S.E. Fedorov², M.D. Abakirov¹,
A.V. Smirnov², O.A. Al Bawareed¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Demikhov State Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract. Purpose and objectives of the study: evaluate and compare the results of surgical treatment of complex fractures and fractures of the proximal humerus.

Materials and methods: an analysis of the results of surgical treatment of 202 patients with 3 and 4 fragmentary fractures and fractures of the proximal humerus was performed. During the period of 2015—2017 in the City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov.

Results: Based on the analysis of surgical treatment of 202 patients with fractures and complex fractures of proximal metaepiphysis of the humerus within 7 days from the time of injury, we came to the conclusion that the most effective method is endoprosthesis of the shoulder joint by a reversible system. This method allows you to reach the maximum amplitude of movements in the shoulder joint in the early stages of rehabilitation treatment. In the main group, where reversible endoprosthetics were used, excellent and good results on the Constant-Murley and ASES scales were obtained in 46 patients (85.2%). Unsatisfactory outcomes were not encountered. More modest results were obtained in the groups where the osteosynthesis of the fractures with pins and plates was performed, and hemiarthroplasty for the surgical treatment of "fresh" fractures and complex fractures of the proximal metaepiphysis of the humerus was found to be untenable.

Key words: fracture of head of the humerus, hemiarthroplasty, osteosynthesis of proximal metaepiphysis of the humerus, reverse arthroplasty of the shoulder joint

Correspondence Author:

Al Bawareed Omar Abed Al-hafez, Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 8, E-mail: alomar442@mail.ru

SPIN 5383-0659, ORCID 0000-0001-9119-008

REFERENCES

1. Kaplan A.V., Mahson N.E., Melnikova V.M. Purulent traumatology of bones and joints. Moscow: Medicine, 1985. p 384.
2. Lazarev A.F., Solod E.I. Osteosynthesis with fractures of the neck of the humerus in elderly patients. *Vestn. Traumatology of orthopedics. N.N. Priorov.* 2003; 3: 57—61.
3. Krupko I.L. Manual of Traumatology and Orthopedics. L.: Medicine, 1974. p. 279.
4. Nenashev D.V., Maikov S.V. Application of the algorithm for choosing surgical tactics in the endoprosthetics of the shoulder joint. *Preventive and clinical medicine.* 2011; (3): 413—415.
5. Di Giovanni J., Marra G., Park J.Y., Bigliani L.U. Hemiarthroplasty for glenohumeral arthritis with massive rotator cuff tears. *Orthop. Clin. North Am.* 1998; 29: 477—489.
6. Dlasin N.G. The results of total shoulder arthroplasty by a reversible Delta Xtend™ design. *Traumatology and orthopedics in Russia.* 2011; (4): 105—107.
7. Nam D., Kepler C.K., Neviasser A.S., Jones K.J., Wright T.M., Craig E.V., Warren R.F. Reverse total shoulder arthroplasty: current concepts, results, and component wear analysis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92, Suppl. 2: 23—35
8. Nwakama A.C., Cofield R.H., Kavanagh B.F., Loehr J.F. Semiconstrained total shoulder arthroplasty for gleno-

- humeral arthritis and massive rotator cuff tearing. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2000; 9(4):302—307.
9. Girshin S.G. Clinical lectures on emergency trauma. M., 2004. P. 55—57.
 10. Lazarev A.F., Solod E.I. Osteosynthesis with fractures of the neck of the humerus in elderly patients. *Vestn. Traumatology and Orthopedics them. N.N. Priorov.* 2003; 3: 57—61.
 11. Makarova S.I. Treatment of fractures of the proximal part of the humerus: diss. ... cand. honey. sciences. N. Novgorod, 2007. P. 3—160.
 12. Loskutov A.E., Tomilin V.N. Endoprosthesis for poly-fragmental fractures of the head of the humerus. *Injury.* 2010. T. 11, No. 4. P. 436—440.
 13. Neer C.S. II. Fractures and dislocations of the shoulder. Ed. by C.A. Rockwood, D.P. Green. *Fractures*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1984. P. 675—707.
 14. Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. Ed. by A.N. Belova, O.N. Shchepetov. M., Antidor, 2002. p. 440.

Received 13.03.2018

Accepted 31.05.2018



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-165-170
УДК 61(617.3+617.57)

ПЕРВИЧНОЕ РЕВЕРСИВНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПРИ БИЛАТЕРАЛЬНОМ ПЕРЕЛОМОВЫВИХЕ ГОЛОВОК ПЛЕЧЕВЫХ КОСТЕЙ

С.Е. Федоров², Н.В. Загородний¹, М.Д. Абакиров¹,
А.В. Смирнов², О.А. Аль Баварид¹

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Городская клиническая больница имени В.П. Демихова
Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

Цель и задачи исследования: оценить результат хирургического лечения методом первичного реверсивного эндопротезирования с редко встречающейся в практике травматолога патологией «билатеральный переломовывих головки плечевой кости», сравнить метод первичного реверсивного эндопротезирования с остеосинтезом.

Материалы и методы: проведен анализ клинического случая у пациента с билатеральным переломовывихом головки плечевой кости методом одномоментного билатерального реверсивного эндопротезирования плечевых суставов эндопротезами Zimmer с цементной фиксацией травматологической ножки.

Результат: Результат хирургического лечения через 2 месяца после операции мы оценивали по шкалам Constant-Murley (81 балл – хороший) и ASES (83 балла - хороший), на основании анализа хирургического лечения был сделан вывод, что приоритетным методом выбора при билатеральном переломовывихе головок плечевых костей является одномоментное тотальное реверсивное эндопротезирование. Пациент после реабилитационного лечения, сам себя обслуживает в бытовом плане, выполняет легкую работу по дому.

Ключевые слова: билатеральный переломовывих головки плечевой кости, первичное реверсивное эндопротезирование плечевого сустава

Ответственный за переписку:

Аль Баварид Омар Абед Аль Хафез Мофлех, Ординатор кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, E-mail: alomar442@mail.ru.
SPIN-код 5383-0659, ORCID 0000-0001-9119-0089.

Для цитирования:

Федоров С.Е., Загородний Н.В., Абакиров М.Д., Смирнов А.В., Аль Баварид О.А. Первичное реверсивное эндопротезирование при билатеральном переломовывихе головок плечевых костей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 165—170. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-165-170.

For citation:

Fedorov S.E., Zagorodny N.V., Abakirov M.D., Smirnov A.V., Al Bawareed O.A. (2018). Incidence of primary endoprosthetic revision in patients with bilateral humeral head fracture. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 165—170. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-165-170.

В практической деятельности травматолога-ортопеда стационара не часто приходится сталкиваться с такой патологией, как переломовывих проксимального отдела плечевой кости [1—4].

Обычно это 3—5 случаев в год. И каждый раз перед лечащим врачом возникает проблема: какой метод хирургического лечения применить и как быстро прооперировать больного [5, 6].

На основании опыта клиники ГКБ им. В.П. Демидова было рекомендовано реверсивное протезирование плечевого сустава при сложных переломах и переломовывихах проксимального отдела плечевой кости более 50 раз в сроки 2—4 дня после травмы, благодаря чему добились лучших результатов в сравнении с остеосинтезом блокируемыми штифтами и пластинами.

Еще более сложная ситуация — когда поступает пациент с билатеральным переломовывихом. По данным литературы, такое повреждение встречается в 0,5% случаев от всех травм проксимального отдела плечевой кости [7—11]. Приводим клинический случай из нашей практики. У пациента было получено информированное согласие на обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицин-

ской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 61 года, травму получил 02.08.2017 года у себя в квартире во время эпилептического припадка. При поступлении выполнены рентгенограммы, которые представлены на рис. 1.

На предоперационном этапе для уточнения типа перелома больному выполнена компьютерная томография (КТ) плечевых суставов (рис. 2), где установлен по Neer перелом анатомической шейки и бугорков плечевой кости с вывихом головки кзади с двух сторон (практически зеркальное повреждение).

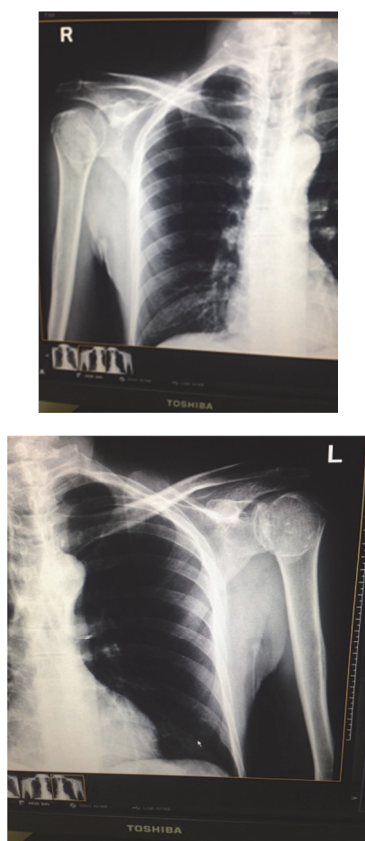


Рис. 1. Рентгенограммы билатерального переломовывиха головок плечевых костей /
Fig. 1. Radiographs of bilateral fracture of the head of humerus

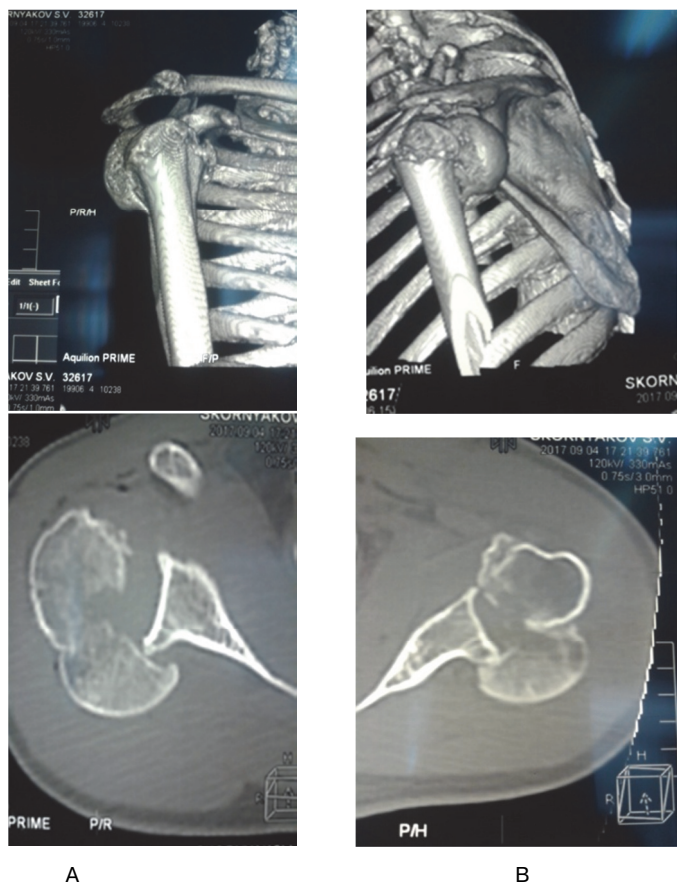


Рис. 2. А: КТ правого плечевого сустава; В: КТ левого плечевого сустава /
Fig. 2. А: CT of the right shoulder joint; В: CT of the left humerus

Для установления полноценности кровотока в области повреждений и выбора оптимального метода хирургического лечения — остеосинтез или эндопротезирование — была выполнена селективная ангиография верхних конечностей, на которой выявлено, что справа отсутствует кровоток по передней артерии, огибающей плечевую кость, и отсутствует фаза капиллярного наполнения контрастом по задней артерии, огибающей плечевую кость. Слева установлено выраженное обеднение капиллярного кровотока по огибающим артериям. Результаты ангиографии представлены на рис. 3 и 4.

Полученную картину мы расценили как фактор послеоперационного неблагополучия для

консолидации перелома и риск развития асептического некроза головки плеча, что негативно повлияет на функциональные результаты и возможности самообслуживания больного. Поэтому принято решение отказаться от остеосинтеза и выполнить одномоментное билатеральное реверсивное эндопротезирование плечевых суставов Zimmer с цементной фиксацией травматологической ножки. Из особенностей выполнения этих операций необходимо экономно резецировать оставшуюся шейку плеча и в конце операции подшивать бугорки и сухожилие надостной мышцы к отверстиям ножки эндопротеза.

Послеоперационные рентгенограммы показаны на рис. 5.

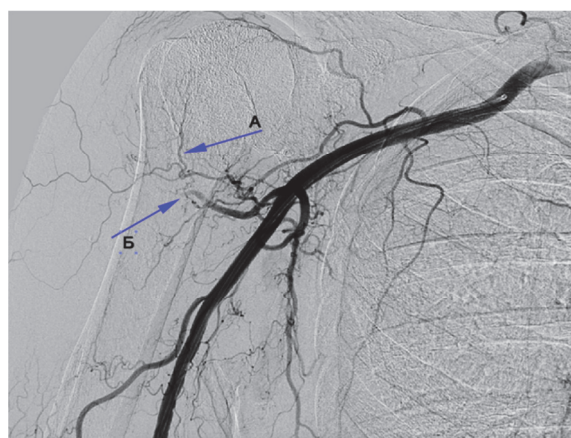


Рис. 3. Селективная ангиография правого плечевого сустава; А — передняя артерия, огибающая плечевую кость, В — задняя артерия, огибающая плечевую кость /

Fig.3. Selective angiography of the right shoulder joint: А — anterior artery circumsccribing the humerus, В — posterior artery circumsccribing the humerus

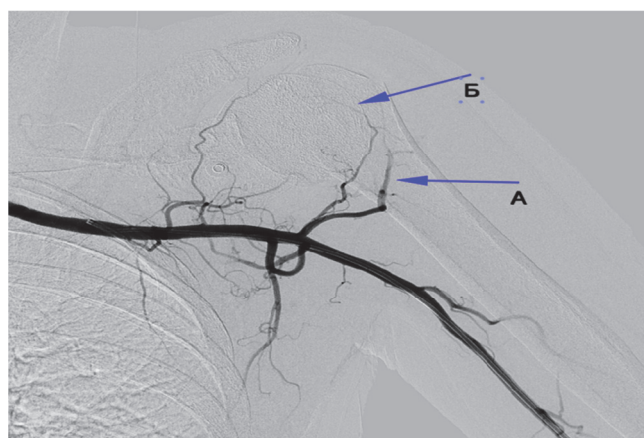


Рис. 4. Селективная ангиография левого плечевого сустава: А — передняя артерия, огибающая плечевую кость, В — задняя артерия, огибающая плечевую кость /

Fig. 4. Selective angiography of the left shoulder joint: А — anterior artery circumsccribing the humerus, В — posterior artery circumsccribing the humerus

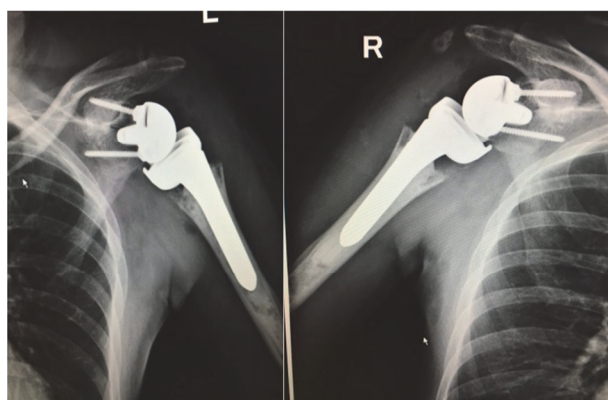


Рис. 5. Рентгенограммы правого и левого плечевых суставов после тотального реверсивного эндопротезирования /

Fig.5. Radiographs of the right and left humeral joints after total reversal endoprosthesis

Результат хирургического лечения через 2 месяца после операции оценивался по шкалам Constant-Murley (81 балл — хороший) и ASES (83 балла — хороший). Пациент прошел 1 этап

реабилитационного лечения в специализированном стационаре, сам себя обслуживает в бытовом плане, выполняет легкую работу по дому. Амплитуда движений отображена на рис. 6.

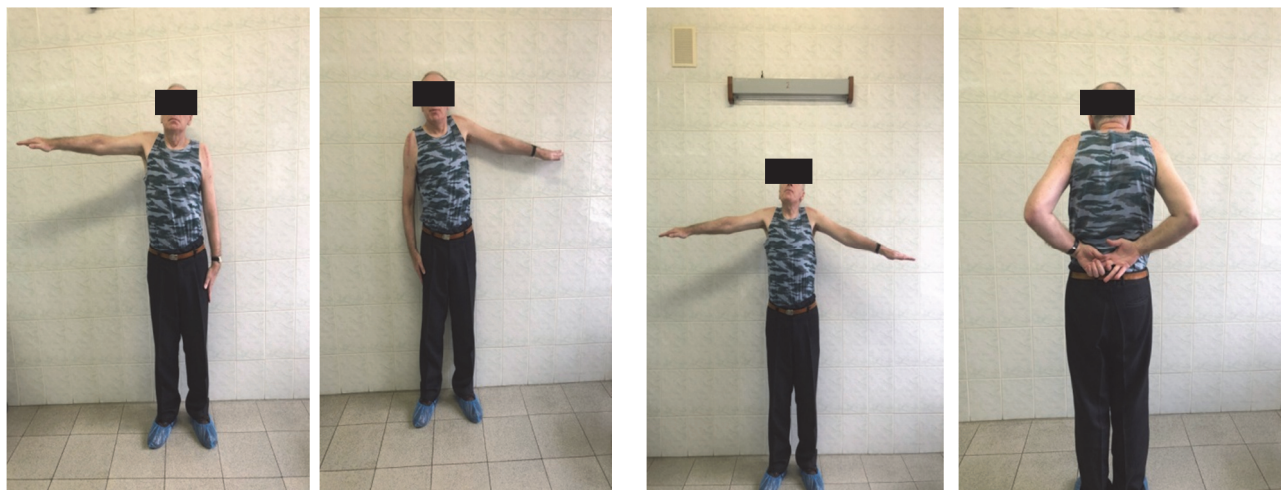


Рис. 6. Фотографии пациента С.; амплитуда движений в плечевых суставах через 2 месяца после операции / **Fig. 6.** Photos of the patient; amplitude of movements in the shoulder joints 2 months after the operation

ВЫВОДЫ

Таким образом, приоритетным методом выбора при билатеральном переломовывихе головок плечевых костей является одномоментное тотальное реверсивное эндопротезирование. Разбивать хирургическое лечение на последовательное двухэтапное не целесообразно в связи с тем, что крайне затруднительно проводить комплекс ранних реабилитационных мероприятий на верхних конечностях, при невозможности движений в неоперированной руке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дясин Н.Г. Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава у больных с застарелыми травматическими повреждениями проксимального отдела плечевой кости // *Амурский медицинский журнал*. 2015. № 4 (12). С. 141—142.
2. Загородний Н.В., Николаев А.В., Алексеева О.С., Безверхий С.В., Панфилов И.И. Оценка функциональных результатов однополюсного эндопротезирования плечевого сустава при переломах плечевой кости у пожилых пациентов // *Вестник последипломного медицинского образования*. 2015. № 2. С. 66—69.
3. Ponce B.A., Oladeji L.O., Rogers M.E., Menendez M.E. Comparative analysis of anatomic and reverse total shoulder arthroplasty: in hospital outcome and costs // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2015. Vol. 24. No. 3. P. 460—467.
4. Маркс В.О. Ортопедическая диагностика (руководство-справочник). Минск, 1978. Ст. 216.
5. Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. М., 2012. 240 с.
6. Архипов С.В., Кавалерский Г.М. Плечо: современные хирургические технологии. М., 2009. 192 с.
7. Гюльназарова С.В., Мамаев В.И., Зубарева Т.В. Осложнения при эндопротезировании плечевого сустава у пациентов с застарелыми переломами и переломами-вывихами проксимального отдела плечевой кости // *Гений ортопедии*. 2016. № 1. С. 48—51. DOI: 10.18019/1028-4427-2016-1-48-51.
8. Ponce B.A., Oladeji L.O., Raley J.A., Menendez M.E. Analysis of perioperative morbidity and mortality in shoulder arthroplasty patients with preexisting alcohol use disorders // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2015. Vol. 24. No. 2. P. 167—173.
9. Загородний Н.В., Николаев А.В., Алексеева О.С., Безверхий С.В. Оценка ранних результатов реверсивного эндопротезирования артропатии плечевого сустава на фоне повреждения вращательной манжеты // *Вестник последипломного медицинского образования*. 2015. № 1. С. 36—40.
10. Schiefer M., Mendonca R., Magnanini M.M., Fontenelle C., Pires Carvalho A.C., Almeida M., Chu A.C., Silva S.M., Visconti F., Ferreira G.A., Franco J.S. Intra-

- observer and interobserver agreement of Goutallier classification applied to magnetic resonance images // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2015. Vol. 24. No. 8. P. 1314—1321.
11. *Throckmorton T.W.* Shoulder and Elbow arthroplasty // *Skirven T.* Rehabilitation of the hand and upper extremity. Sixth ed. Mosby inc., 2011. Chap. 12. P. 548.
 12. *Закаревский Л.К., Ласунский С.А.* Переломовывихи плеча у лиц пожилого и старческого возраста // *Ортопедическая травматология.* 1998. № 8. С. 36—39.
 13. *Краснов А.Ф., Ахмедзянов Р.Б.* Вывихи плеча. М.: Медицина, 1982. 159 с.
 14. *Свердлов Ю.М.* Травматические вывихи плеча. М.: Медицина, 1987. 199 с.
 15. *Фролов С.С.* Диагностические ошибки вывиха плеча на догоспитальном этапе // *Вопросы организации и оказания экстренной и неотложной медицинской помощи населению.* М., 2000. С. 113—115.

Поступила 28.03.2018

Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-165-170

INCIDENCE OF PRIMARY ENDOPROSTHETIC REVISION IN PATIENTS WITH BILATERAL HUMERAL HEAD FRACTURE

S.E. Fedorov², N.V. Zagorodny¹, M.D. Abakirov¹,
A.V. Smirnov², O.A. Al Bawareed¹

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Demikhov State Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract. The purpose and objective of the study is to evaluate the results of the surgical treatment method of primary reversible endoprosthesis in bilateral humerus head fractures and osteosynthesis in bilateral humeral head fracture-dislocation. The study will also compare the method of primary reversible endoprosthesis with osteosynthesis.

Materials and methods: we performed analysis of the clinical case in a patient with bilateral humeral head fractures using a single-stage bilateral reversible Endoprosthesis of the shoulder joints with Zimmer endoprosthetics with cement fixation of the stem.

Results: We evaluated the result of the treatment 2 months after the operation on the Constant-Murley scales (81 points — good) and ASES (83 points — good), on the basis of the analysis of these surgical treatment methods, we came to the conclusion that the method of choice for bilateral fracture of the humeral head is a one-stage total reversible endoprosthesis. After rehabilitation, the patient performs his domestic routines and performs light work at home.

Key words: bilateral humeral head fracture, primary reversible arthroplasty

Correspondence Author:

Al Bawareed Omar Abed Al-hafez, Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 8, E-mail: alomar442@mail.ru.

SPIN 5383-0659, ORCID 0000-0001-9119-008.

REFERENCES

1. Djjasin N.G. Reversible endoprosthesis replacement of a shoulder joint at patients with old traumatic damages of proximal department of a humeral bone. *The Amur medical magazine.* 2015. № 4 (12). S. 141—142.
2. Zagorodnij N.V., Nikolaev A.V., Alekseeva O.S., Bezverhij S.V., Panfilov I.I. Assessment of functional results of unipolar endoprosthesis replacement of a shoulder joint at fractures of a humeral bone at elderly patients. *The Messenger of postdegree medical education.* 2015. № 2. S. 66—69.
3. Ponce B.A., Oladeji L.O., Rogers M.E., Menendez M.E. Comparative analysis of anatomic and reverse total shoulder arthroplasty: in hospital outcome and costs. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2015. Vol. 24. No. 3. P. 460—467.
4. Marx V.O. Orthopedic diagnostics (manual — reference book). Minsk, 1978. P. 216.
5. Shirokov V.A. Pain in the shoulder: pathogenesis, diagnosis, treatment. М., 2012. 240 p.
6. Arkhipov S.V., Kavalersky G.M. Shoulder: modern surgical technologies. М., 2009. 192 pp.

7. Giul'nazarova S.V., Mamaev V.I., Zubareva T.V. Complications of the shoulder arthroplasty in patients with inveterate fractures and fracturedislocations of the proximal humerus. *Genius of orthopedics*. 2016. No. 1. P. 48—51.
8. Pronce B.A., Oladeji L.O., Raley J.A., Menendez M.E. Analysis of perioperative morbidity and mortality in shoulder arthroplasty patients with preexisting alcohol use disorders. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2015. Vol. 24, No. 2. P. 167—173.
9. Zagorodnij N.V., Nikolaev A.V., Alekseeva O.S., Bezverhij S.V. Assessment of early results of reversive endoprosthesis replacement of an artropatiya of a shoulder joint against the background of damage of a rotary cuff. *The Messenger of postdegree medical education*. 2015. № 1. S. 36—40.
10. Schiefer M., Mendonca R., Magnanini M.M., Fontenelle C., Pires Carvalho A.C., Almeida M., Chu A.C., Silva S.M., Visconti F., Ferreira G.A., Franco J.S. Intraobserver and interobserver agreement of Goutallier classification applied to magnetic resonance images. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2015. Vol. 24. No. 8. P. 1314—1321.
11. Throckmorton T.W. Sholder and Elbow arthroplasty. In: *Skirven T. Rehabilitation of the hand and upper extremity*. Sixth ed. Mosby inc., 2011. Chap. 12. P. 548.
12. Zakarevsky L.K., Lasunsky S.A. Fractures shoulder in elderly and senile people. *Orthopedic traumatology*. 1998. № 8. P. 36—39.
13. Krasnov A.F., Akhmedzyanov R.B. Dislocations of the shoulder. M.: Medicine, 1982. 159 p.
14. Sverdlov Yu.M. Traumatic shoulder dislocations. M.: Medicine, 1987. 199 p.
15. Frolov S.S. Diagnostic errors of shoulder dislocation pre-hospital stage. *Issues of organization and emergency and emergency medical care population*. M., 2000. C. 113—115.

Received 28.03.2018

Accepted 31.05.2018



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-171-182

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

**К.А. Попов, И.М. Быков,
Г.А. Ермакова, И.Ю. Цымбалюк**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

Цель: изучение изменений активности некоторых ферментов антиоксидантной защиты в динамике развития ишемически-реперфузионного повреждения печени у крыс.

Материалы и методы: исследование проведено на 95 белых нелинейных крысах-самцах массой 240—280 грамм, разделенных на группы животных, биологический материал которых забирался в течение 5—20 минут ишемического периода и 5—20 минут реперфузионного периода с интервалом 5 минут. Для оценки изменений антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и гомогената печени, а также общую антиоксидантную активность.

Результаты: проведенные исследования показали развитие дисбаланса соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы при развитии ишемически-реперфузионного синдрома со сдвигом данного соотношения в сторону преобладания каталазной активности на системном и супероксиддисмутазной на органном уровнях после восстановления кровотока. Кроме того, отмечается увеличение активности исследуемых ферментов эритроцитарной взвеси до 2-х раз относительно контроля, особенно в ишемический период, и тенденции к прогрессирующему снижению активности этих же ферментов в ткани печени. Общая антиоксидантная активность в ишемически-реперфузионный период снижается уже к 5-й минуте ишемии в 2 раза и сохраняется на том же уровне (0,04—0,05 мг/л витамина С в пересчете на 1 грамм белка гомогената) в течение всего эксперимента.

Заключение: полученные результаты показывают возможность оценки функционального состояния системы окислительно-восстановительного гомеостаза животного при ишемически-реперфузионном повреждении печени, а вместе со сниженной общей антиоксидантной активностью указывают на необходимость метаболической поддержки данного звена системы неспецифической резистентности для коррекции развивающихся нарушений.

Ключевые слова: печень, ишемия, реперфузия, антиоксидантная система

Ответственный за переписку:

Илья Михайлович Быков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, E-mail: ilya.bh@mail.ru

Попов К.А. ORCID: 0000-0002-3649-1361 SPIN: 9456-9710

Быков И.М. ORCID 0000-0001-7325-536 SPIN-код: 9977-6613

Ермакова Г.А. ORCID 0000-0001-6473-3594 SPIN-код: 9650-6850

Цымбалюк И.Ю. ORCID 0000-0002-5711-6659 SPIN-код: 4493-0738

Для цитирования:

Попов К.А., Быков И.М., Ермакова Г.А., Цымбалюк И.Ю. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты и общей антиоксидантной активности при развитии экспериментального ишемически-реперфузионного поражения печени // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2018. Т. 22. № 2. С. 171—182. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-171-182.

For citation:

Popov K.A., Bykov I.M., Ermakova G.A., Tsybalyuk I.Y. (2018). Active dynamics of the enzymes of the antiradical protection and the general antioxidative activity by the development of the experimental ischemic reperfusion of liver. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 171—182. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-171-182.

Синдром ишемии-реперфузии печени — это сложный комплекс патологических и адаптивных реакций организма, включающих каскад метаболических, иммунологических и морфологических изменений [1—2], развивающихся в результате редуцирования кровотока в органе с последующим его восстановлением. Прекращение поступления кислорода приводит к инверсии метаболизма с аэробного окисления на гликолиз, являющийся менее энергоэффективным, что сопровождается значительным снижением синтеза АТФ в тканях и накоплением недоокисленных продуктов. Дальнейшая реперфузия печени нередко становится причиной значительного повреждения гепатоцитов, эндотелия капилляров и эпителия желчных протоков.

Ведущим патобиохимическим механизмом развития синдрома ишемии-реперфузии печени является окислительный стресс. Дисбаланс между тканевой потребностью в кислороде и доставкой, а также резкое возрастание его парциального давления в ткани печени после восстановления кровотока создают благоприятные условия для образования свободных радикалов (супероксиданиона, перекиси водорода, гидроксильного радикала). Это в свою очередь приводит к активации процессов перекисного окисления липидов, которое ведет к альтерации клеточных и субклеточных мембранных структур гепатоцитов [3—7]. Представление о механизмах процессов, сопровождающих синдром ишемии-реперфузии печени, может стать основой для разработки новых научно обоснованных методик, позволяющих улучшить качество трансплантационных и других обширных операций на органах гепатобили-

арной системы, а также снизить риск развития послеоперационных осложнений.

Целью настоящего исследования было изучение изменений активности некоторых ферментов антиоксидантной защиты в динамике развития ишемически-реперфузионного повреждения печени у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 95 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 240—280 грамм. Испытуемые лабораторные животные содержались на базе учебно-производственного отдела (вивария) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Все исследования проводились в соответствии с «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986) и были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 51 от 23.05.2017 г.). Все манипуляции проводились под общей анестезией Золетилом 100 («Virbac», Франция) 10 мг/кг внутримышечно.

Контрольная группа (группа 1) была представлена животными ($n = 12$), у которых забиралась кровь в объеме 150 мкл из каудальной полой вены через 5, 10 и 15 минут после осуществления лапаротомии. 2-я контрольная группа (группа 2) была представлена животными ($n = 10$), у которых забиралась кровь в объеме 150 мкл из каудальной полой вены через 5, 10, 15 и 20 минут спустя 15 минут после осуществления лапаротомии. Животные 3-й группы ($n = 15$) после срединной лапаротомии подвергались пережатию аналога печеночно-двенадцатиперстной связки

(ПДС) на 15 минут с осуществлением забора крови через 5, 10 и 15 минут после начала ишемии в объеме 150 мкл из каудальной полой вены. Животные 4-й группы ($n=14$) подвергались 15-минутному пережатию аналога ПДС с забором крови в объеме 150 мкл из каудальной полой вены через 5, 10, 15 и 20 минут реперфузии. Для оценки изменений на органном уровне были сформированы 4 аналогичные группы, у которых производился забор образца печени массой 0,15—0,20 г. Контрольная группа (группа 1п) была представлена животными ($n = 10$), у которых забирался образец печени через 5, 10, 15 и 20 минут после осуществления лапаротомии. 2-я контрольная группа (группа 2п) была представлена животными ($n = 10$), у которых забирался образец печени через 5, 10, 15 и 20 минут спустя 20 минут после осуществления лапаротомии. Животные 3п группы ($n = 12$) после срединной лапаротомии подвергались пережатию аналога ПДС на 20 минут с осуществлением забора образца печени через 5, 10, 15 и 20 минут ишемии. Животные 4п группы ($n = 12$) подвергались 20-минутному пережатию аналога ПДС с забором участка печени через 5, 10, 15 и 20 минут реперфузии.

Таким образом, были сформированы группы животных, биологический материал которых забирался в течение 5—20 минут ишемического периода и 5—20 минут реперфузионного периода с интервалом 5 минут. Так как кровь и печень неоднократно забиралась у одних и тех животных, для оценки влияния кровопотери и повреждения печени вследствие ее частичной резекции, были сформированы аналогичные группы контрольных крыс.

Для оценки изменений антиоксидантной системы определяли активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) гомолизата эритроцитов и гомогената печени и общую антиоксидантную активность (АОА) в гомогенате печени. Активность КАТ определяли по скорости утилизации пероксида водорода, которую регистрировали по поглощению света при 260 нм [8].

Активность СОД определяли по степени торможения аутоокисления кверцетина [9]. Общую АОА определяли методом FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power), вводя в избытке ионы Fe^{3+} и фотометрический реагент — 2,2'-дипиридил [10]. В гомогенате печени определяли концентрацию белка методом Брэдфорд с красителем Кумасси [11], расчет активности ферментов и концентрации глутатиона производили на 1 грамм белка гомогената.

Результаты исследования обрабатывали статистически с использованием системы статистического анализа Stat plus LE. Данные представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей ($p_{0,25}/p_{0,75}$). С учетом критерия Манна-Уитни регистрировали изменения показателей у животных разных групп, критерий Вилкоксона использовали для оценки различий показателей, полученных у животных одной группы, достоверным считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выявлено наиболее выраженное увеличение каталазной активности эритроцитарной взвеси к 10-й минуте ишемического периода — в 2 раза, по сравнению с периодом 5-минутного пережатия аналога ПДС. При этом в сравнении со значениями контроля каталазная активность при пережатии аналога ПДС в течение 5 минут была снижена на 14%.

Необходимо отметить, что изменения активности рассматриваемого фермента в контрольной группе животных в течение как ишемического периода, так и реперфузионного не отмечалось. Дальнейшее развитие ишемического и реперфузионного периода характеризовалось высокими стабильными значениями каталазной активности эритроцитов на уровне 10—12 ммоль/(л×мин), и только к 20-й минуте восстановления кровотока было определено еще небольшое увеличение ферментативной активности на 10—20%, относительно значений аналогичного показателя при предыдущих заборах крови. Активность супероксиддисмутазы эритроцитов колебалась

в более широких пределах, и ее изменения не всегда были такими однозначными, как изменения активности каталазы.

К 5-й минуте ишемии активность СОД эритроцитарной взвеси снижалась на 10%, затем аналогично изменению каталазной активности было определено увеличение в 1,9 раза. В дальнейшем отмечался рост активности СОД еще на 20% к 15-й минуте ишемии и относительно низкие значения активности данного фермента в эритроцитарной взвеси к 5-й минуте восстановления кровотока — только в 1,5 раз превышающие контрольные цифры. В целом реперфузионный период характеризовался более низкими значениями активности СОД по сравнению с периодом ишемии и, только к 20-й минуте реперфузии наметилось увеличение активности данного фермента до значений показателя 5-минутной ишемии (табл. 1). Оценка соотношения активности

КАТ/СОД показала поддержание его на уровне, близком к единице в течение всего периода ишемии, что может характеризовать вместе с данными об увеличении активности обоих ферментов в 2 раза адаптивные изменения, направленные на подготовку к развитию окислительного стресса в период активного восстановления кровотока. В какой-то степени такой эффект может быть обусловлен усилением активирующего влияния супероксидного анион-радикала на СОД и пероксида водорода на КАТ ввиду общего относительного увеличения напряжения кислорода в крови при выключении печени из системного кровотока. Период реперфузии характеризуется увеличением соотношения КАТ/СОД до 1,5—1,9 единиц, что свидетельствует о преимущественной генерации пероксида водорода и возможно сниженной резистентности к образованию супероксидного анион-радикала.

Таблица 1

Изменения активности ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов при ишемии-реперфузии печени крыс (Me(p0,25/p0,75))

Период	Время, мин.	К-КАТ, ммоль/(лЧмин)	КАТ, ммоль/(лЧмин)	К-СОД, отн.ед.	СОД, отн.ед.
Ишемия	5	5,29 (4,86/5,65)	4,56* (4,28/4,89)	30,2 (28,6/32,6)	27,8* (25,4/28,9)
	10	5,08 (4,72/5,44)	10,26*^ (9,18/10,60)	33,0 (31,3/33,7)	51,8*^ (47,0/54,3)
	15	6,02 (5,55/6,34)	10,30* (9,83/10,79)	35,7^ (32,2/36,8)	61,3*^ (55,5/63,9)
Реперфузия	5	5,33 (4,95/5,70)	11,45* (10,57/11,80)	32,4 (30,4/34,0)	47,3*^ (45,6/50,1)
	10	5,25 (4,85/5,5,77)	11,09* (10,78/11,80)	31,1 (30,2/33,5)	40,0*^ (37,4/45,0)
	15	5,40 (5,02/5,82)	11,84* (11,48/12,35)	34,5 (31,6/36,8)	38,9* (37,3/43,5)
	20	5,23 (4,90/5,56)	13,06*^ (12,40/13,85)	33,5 (30,8/34,8)	48,3*^ (44,5/50,4)

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от соответствующего показателя контрольной группы; ^ — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между двумя показателями, определенными с 5-минутным интервалом ишемии-реперфузии.

Обозначения: КАТ, СОД — активность ферментов крыс опытных групп; К-КАТ, К-СОД — активность ферментов контрольных групп.

Ферменты антиоксидантной защиты ткани печени претерпевали в основном изменения в сторону прогрессирующего снижения их активности. Интересно также отметить, что активность КАТ контрольных животных снижалась до зна-

чений почти в 1,5 раза ниже исходных. У крыс, подвергавшихся ишемии-реперфузии, каталазная активность ткани печени снижалась к 10-й минуте ишемического периода на 20% и к 20-й минуте того же периода еще более чем на 20% по срав-

нению с предыдущими значениями рассматриваемого показателя, однако в целом показатели активности каталазы в данный период повреждения печени соответствовали контрольным значениям. Выраженное снижение активности КАТ в среднем в 1,5—2 раза по сравнению с контрольными значениями было определено у животных в период реперфузии.

Активность СОД ткани печени крыс контрольной группы не претерпевала изменений во времени при заборе крови без моделирования ишемии-реперфузии. У животных опытных групп отмечалось снижение активности СОД печени на 15% к 5-й минуте ишемии с дальнейшим снижением активности фермента еще на 15% к 20-й минуте ишемического поражения органа. Период реперфузии характеризовался значениями активности СОД в пределах контрольных цифр в течение 5—15 минут после восстановления кровотока со снижением активности фермента к 20-й

минуте на 25% относительно контроля (табл. 2). Соотношение активности КАТ/СОД гомогената печени в ишемический период характеризовалось значениями, близкими к единице (1,2—1,6 единицы), с небольшим преобладанием каталазной активности. Это, возможно, необходимо для частичного возвращения активных форм кислорода в цепь переноса электронов в условиях сниженного парциального давления кислорода в ишемизированной ткани и обеспечивает более эффективное протекание энергетического метаболизма. В период реперфузии соотношение КАТ/СОД смещается в сторону преобладания активности СОД (0,5—0,8 единиц). В данный период времени резкое увеличение оксигенации печени сопровождается гиперпродукцией свободных радикалов, в первую очередь продукта одноэлектронного восстановления кислорода — супероксидного анион-радикала.

Таблица 2

Изменения активности ферментов антиоксидантной защиты печени крыс при ее ишемии-реперфузии (Me(p0,25/p0,75))

Период	Время, мин.	К-КАТ ммоль/(л×мин×г белка)	КАТ, ммоль/(л×мин×г белка)	К-СОД, отн.ед./г белка	СОД, отн.ед./г белка
Ишемия	5	2,71 (2,35/2,90)	2,52 (2,30/2,78)	12,5 (11,8/12,8)	10,7* (10,2/11,1)
	10	2,17^ (2,02/2,42)	2,01^ (1,79/2,20)	11,6 (11,4/12,0)	9,0*^ (8,4/9,6)
	15	1,88 (1,60/2,03)	2,39 (2,00/2,48)	12,0 (11,7/12,4)	9,7* (9,2/10,0)
	20	1,88 (1,59/2,02)	1,72^ (1,54/1,95)	11,8 (11,5/12,3)	9,1* (8,8/9,4)
Реперфузия	5	2,31 (2,01/2,56)	1,41*^ (1,23/1,59)	11,7 (11,3/12,1)	12,4^ (11,7/12,8)
	10	2,17 (2,00/2,41)	1,61* (1,43/1,72)	11,8 (11,5/12,1)	11,8 (11,5/12,2)
	15	1,83^ (1,60/1,97)	0,80*^ (0,73/1,05)	12,0 (11,6/12,3)	12,2 (11,8/12,5)
	20	1,94 (1,64/2,10)	1,23* (0,95/1,36)	11,5 (11,3/11,9)	8,5*^ (8,0/9,0)

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от соответствующего показателя контрольной группы; ^ — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между двумя показателями, определенными с 5-минутным интервалом ишемии-реперфузии.

Обозначения: КАТ, СОД — активность ферментов крыс опытных групп; К-КАТ, К-СОД — активность ферментов контрольных групп.

Исследование общей антиоксидантной активности гомогената печени контрольных животных показало сохранение ее в течение всего эксперимента на уровне 0,08—0,10 мг/л вита-

мина С (принятого за стандарт) в пересчете на 1 грамм белка гомогената. В ишемически-реперфузионный период общая антиоксидантная активность снижается уже к 5-й минуте ишемии

в 2 раза и сохраняется на уровне 0,04—0,05 мг/л витамина С в пересчете на 1 грамм белка гомогената в течение всего эксперимента. В момент реперфузии можно было бы ожидать существенных изменений, однако вероятно, что усиление в этот период свободнорадикальных процессов уравновешивалось снабжением антиоксидантами из крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подробно описывают изменения активности ферментов первых линий антиоксидантной защиты и общей антиоксидантной активности на системном и органном уровнях в течение 20 минут ишемического повреждения печени и в ранний реперфузионный период.

20-минутное пережатие ПДС с целью выключения печени из системного кровотока при оперативных вмешательствах или прекращение кровоснабжения данного органа вследствие других причин в течение 20—30 минут являются наиболее актуальными временными промежутками изучения фундаментальных и клинических аспектов ишемически-реперфузионного повреждения печени. В это время орган сохраняет жизнеспособность, и еще возможно его сохранение при восстановлении кровотока, а путем метаболического воздействия на наиболее чувствительные звенья патогенеза возможно предотвращение развития печеночной недостаточности в поздние сроки реперфузии. Результаты настоящего исследования показали роль изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы крови и печени в течение рассматриваемого патологического процесса. Так, показано развитие дисбаланса соотношения активности КАТ/СОД при развитии ишемически-реперфузионного синдрома со сдвигом данного соотношения в сторону преобладания каталазной активности на системном и супероксиддисмутазной на органном уровнях после восстановления кровотока. Кроме того, отмечается увеличение активности исследуемых ферментов эритроцитарной взвеси, особенно в ишемический

период, и тенденции к прогрессирующему снижению активности этих же ферментов в ткани печени. Это указывает на возможность оценки функционального состояния системы окислительно-восстановительного гомеостаза животного при ишемически-реперфузионном повреждении печени, а вместе со сниженной общей антиоксидантной активностью показывает необходимость метаболической поддержки данного звена системы неспецифической резистентности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G. Pharmacological modulation of ischemic-reperfusion injury during Pringle maneuver in hepatic surgery. A prospective randomized pilot study // *World Journal of Surgery*. 2016. V. 40. № 9. P. 2202—2212.
2. Guan L.-Y., Fu P.-Y., Li P.-D., Liu H.-Y., Xin M.-G., Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. V. 6. № 7. P. 122—128.
3. Ходосовский М.Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени // *Журн. ГрГМУ*. 2016. № 4. С. 20—25.
4. Басов А.А., Быков И.М. Изменение антиоксидантного потенциала крови экспериментальных животных при нутриционной коррекции окислительного стресса // *Вопросы питания*. 2013. № 6. С. 75—81.
5. Басов А.А., Быков И.М. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала и энергетической ценности некоторых пищевых продуктов // *Вопросы питания*. 2013. № 3. С. 77—80.
6. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts // *Medical news of North Caucasus*. 2015. V. 10 (2). P. 131—135.
7. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemiareperfusion injury // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015. V. 19. № 11. P. 2036—2047.

8. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика, 2002. 600 с.
9. *Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.И.* Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. 1990. № 2. С. 88—91.
10. *Benzie I.F.F., Strain J.J.* The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay // *Anal. Biochem.* 1996. V. 239. № 1. P. 70—76.
11. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976. V. 72. P. 248—254.

Поступила 25.04.2018
Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-171-182

ACTIVE DYNAMICS OF THE ENZYMES OF THE ANTIRADICAL PROTECTION AND THE GENERAL ANTIOXIDATIVE ACTIVITY BY THE DEVELOPMENT OF THE EXPERIMENTAL ISCHEMIC REPERFUSION OF LIVER

K.A. Popov, I.M. Bykov, G.A. Ermakova, I.Y. Tsymbalyuk

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
Krasnodar, Russia

Abstract. *The purpose of the study:* to research the active changes in several enzymes of the antioxidative protection within the dynamical development of the liver reperfusion in rats.

Materials and methods: the study has been performed on 95 white non-lineal male rats with the mass of 240—280 g divided into groups, the biological material of which has been sampled within 5—20 minutes of the ischemic period and 5—20 minutes of the reperfusion period with the interval of 5 minutes. To evaluate the changes of the antioxidative system the activity of the superoxide dismutase, the erythrocyte catalase and the liver homogenate as well as the general antioxidative activity have been determined.

Results: the performed study has demonstrated the imbalance development for the relation between the activity of catalase and superoxide dismutase by the development of the ischemic reperfusion syndrome with the change of this relation to the prevalence of the catalase activity on the systemic level and the superoxide dismutase activity on the organic level after the circulatory restoration. Besides the increase in activity of the studied enzymes from the erythrocyte, meal by 2 times in comparison with the control group has been determined especially at the ischemic period as well as the tendencies to the progressive activity decrease of the same enzymes in the liver tissue. The general antioxidative activity in the period of ischemic reperfusion has been decreasing to the fifth minute of ischemia by 2 times and has lasted on the same level (0.04—0.05 mg/l of vitamin C in terms of 1 gram of homogenate protein) during the entire experiment.

Conclusion: the received results have demonstrated the possibility for the evaluation of the functional state for the system of oxidative restorative homeostasis in an animal by ischemic reperfusion of the liver against the background of the lowered general antioxidative activity. It was marked also the necessity of the metabolic support of this link within the system of non-specific resistance for the correction of the developing disorders.

Key words: liver, ischemia, reperfusion, antioxidative system

Correspondence Author:

Ilya Mikhaylovich Bykov — PhD, MD, Head of the department of Fundamental and Clinical Biochemistry of The Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 350063, Krasnodar, ul.Sedina, 4, E-mail: ilya.bh@mail.ru
ORCID: 0000-0002-3649-1361

The hepatic ischemia-reperfusion syndrome is a complex of pathological and adaptive reactions of an organism including a variety of metabolic, immu-

nological and morphological changes developing as a result of the reduced blood circulation within an organ with its further restoration [1—2]. The cessa-

tion of the oxygen supply leads to the metabolic inversion from aerobic oxidation to glycolysis, which is less energy efficient; the change is accompanied by the sufficient decrease of the ATP synthesis in tissues and the accumulation of the under-oxidized products. The further liver reperfusion is often a cause to the considerable damage of hepatocytes, capillary endothelium and epithelium of the bile ducts.

The leading pathobiochemical development mechanism of the ischemia-reperfusion syndrome of liver is the oxidative stress. The imbalance between the tissue necessity in oxygen and its delivery as well as the rapid increase of its partial pressure in the liver tissue after the circulative restoration provides favorable conditions for the formation of free radicals (superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical). In its turn that leads to the activation of processes concerning the peroxide oxidation of lipids which causes the alteration of cellular and subcellular membrane structures of hepatocytes [3—7]. The idea of processes accompanying the ischemic reperfusion of liver may become the basis for developing new scientifically justified methods, which allow improve quality of transplant and other general operations on the organs of the hepatobiliary system and also lowering the risk of postoperative complications.

The purpose of the present research is to study the active changes in several enzymes of the anti-oxidative protection within the dynamical development of the liver reperfusion in rats.

MATERIALS AND METHODS

The study has been performed on 95 white non-lineal adult male rats with the mass of 240—280 g. The test animals have been captivated at the educational training-and-production department (vivarium) of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia. All studies have been performed in accordance with “The Rules Accepted in the European Convention on the Protection of

Vertebrate Animals” (Strasbourg, 1986) and has been approved by the local ethical committee of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia. (protocol N 51 of 23.05.2017). All manipulations have been performed under the general anesthesia by means of Zoletil 100 remedy (“Virbac”, France) in proportion of 10 mg/kg intramuscular.

The control group (Group 1) has been presented by animals ($n = 12$) that have been sampled blood in volume of 150 mcl from the caudal vena cava in 5, 10 and 15 minutes after the performed laparotomy. The second control group (Group 2) has been made up of animals ($n = 10$) that have been sampled blood in volume of 150 mcl from the caudal vena cava in 5, 10, 15 and 20 minutes after 15-minutes-period after the performed laparotomy. The animals of the 3rd group ($n = 15$) after the median laparotomy have been undergone the clamping of hepatoduodenal ligament (HDL) analogue for 15 minutes including the blood sampling in 5, 10 and 15 minutes after the ischemia beginning in volume of 150 mcl from the caudal vena cava. The animals of the 4th group ($n = 14$) have been undergone the clamping of HDL analogue for 15 minutes including the blood sampling in volume of 150 mcl from the caudal vena cava in 5, 10, 15 and 20 minutes of reperfusion. To evaluate the changes on the organic level 4 groups have been formed that have been sampled the liver tissue in mass of 0,15—0,20 g. The control group (Group 1p) has been presented by animals ($n = 10$), that has been sampled the liver tissue in 5, 10, 15 and 20 minutes after the performed laparotomy. The second control group (Group 2p) has been presented by animals ($n=10$), that has been sampled the liver tissue in 5, 10, 15 and 20 minutes after 20 minutes after the performed laparotomy. The animals of the 3rd group ($n = 12$) after the median laparotomy have been undergone the clamping of HDL analogue for 20 minutes including the blood sampling in 5, 10, 15 and 20 minutes of ischemia. The animals of the 4th group ($n=12$) have been undergone the clamping

of HDL analogue for 20 minutes including the liver sampling in 5, 10, 15 and 20 minutes of reperfusion. Thus the biological material of the groups of animals have been formed has been sampled within the period of ischemia from 5 to 20 minutes and within the period of reperfusion from 5 to 20 minutes with the 5-minute interval. Since blood and liver have been sampled many times from the same animals, so for further evaluation of the influence of the blood loss and liver damage because of its partial resection the analogical control groups of rats have been formed.

To evaluate the changes of antioxidative system the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), erythrocyte hemolysate and liver homogenate as well as the general antioxidative activity (AOA) in the liver homogenate have been determined. The CAT activity has been determined in accordance to the utilization of hydrogen peroxide that has been registered according to the absorption of light by 260 nm [8]. The SOD activity has been determined in accordance to the slowdown of the quercetin self-oxidation [9]. The general AOA has been determined by means of the FRAP method (Ferric Reducing/Antioxidant Power) including the excessive injections of Fe^{3+} ions and the photometric reagent, namely 2,2'-dipyridyl [10]. In the liver homogenate, the protein concentration has been determined in accordance with the Bradford protein assay including Coomassie dyes (Coomassie Brilliant Blue G-250) [11], the calculation of enzyme activity and glutathione concentration have been performed to 1 gram of protein homogenate.

The results of the study have been statistically processed by means of the system of statistical analysis Stat plus LE. The received data have been presented in form of a median (Me), 25th and 75th percentile ($p_{0,25}/p_{0,75}$). Against the background of the Mann-Whitney U-test the index changes have been registered in animals of different groups while the Wilcoxon signed-rank test has been used for evaluation of the difference in indices received from animals of the same group, the difference by $p < 0,05$ has been considered to be reliable.

RESULTS AND DISCUSS

By the analysis of the received data, the most expressed increase of the catalase activity in the erythrocyte meal to the 10th minute of the ischemic period has been revealed by 2 times in comparison with the period of 5-minute-clamping of the HDL analogue. Besides, during the comparison with the control indices the catalase activity by the clamping of the HDL analogue for 5 minutes has been lowered by 14%. It is necessary to underline that the changes in activity of the observed enzyme in the control group of animals both during the ischemic and reperfusion period have been not detected. The further development of the ischemic and reperfusion period has been characterized by the high stable indices of the catalase activity of erythrocytes on the level of 10—12 mmol/(l x min). Only to the 20th minute of the restored circulation the small increase of the enzymatic activity by 10—20% has been observed in comparison with the same indices by the previous samplings. The activity of superoxide dismutase of erythrocytes has varied within the greater limits and its changes have not been that definite as by the changes of catalase activity. To the 5th minute of ischemia the SOD activity of the erythrocyte meal has decreased by 10%, then similarly to the changes in the catalase activity the increase by 1,9 times has been detected. In what follows the increase of the SOD activity by more 20% to the 15th minute of ischemia has been detected as well as the relatively low activity indices of this enzyme in the erythrocyte meal to the 5th minute of the restored blood circulation which has been higher than the control indices by 1,5 times. In general, the reperfusion period has been characterized by the lower values of SOD activity in comparison with the ischemic period and only to the 20th minute of reperfusion the increase in activity of this enzyme to the values of the 5-minute ischemia has manifested itself (Table 1).

The evaluation of the activity proportion for CAT/SOD has revealed it's maintaining on the level close to the one during the entire ischemia period which may characterize (including the data of the

Table 1

The changes in the activity of enzymes of the antioxidative protection of erythrocytes by the ischemia-reperfusion of rat's liver (Me(p0,25/p0,75))

Period	Time, min.	C-CAT, mmol/(l×min)	CAT, mmol/(l×min)	C-SOD, rel.u.	SOD, rel.u.
Ischemia	5	5,29 (4,86/5,65)	4,56* (4,28/4,89)	30,2 (28,6/32,6)	27,8* (25,4/28,9)
	10	5,08 (4,72/5,44)	10,26** (9,18/10,60)	33,0 (31,3/33,7)	51,8** (47,0/54,3)
	15	6,02 (5,55/6,34)	10,30* (9,83/10,79)	35,7^ (32,2/36,8)	61,3** (55,5/63,9)
Reperfusion	5	5,33 (4,95/5,70)	11,45* (10,57/11,80)	32,4 (30,4/34,0)	47,3** (45,6/50,1)
	10	5,25 (4,85/5,5,77)	11,09* (10,78/11,80)	31,1 (30,2/33,5)	40,0** (37,4/45,0)
	15	5,40 (5,02/5,82)	11,84* (11,48/12,35)	34,5 (31,6/36,8)	38,9* (37,3/43,5)
	20	5,23 (4,90/5,56)	13,06** (12,40/13,85)	33,5 (30,8/34,8)	48,3** (44,5/50,4)

Note: * — statistically significant differences ($p < 0,05$) in comparison with the indices of the control group; ^ — statistically significant differences ($p < 0,05$) between two indices determined with the 5-minute-interval of ischemia-reperfusion. Abbreviations: CAT, SOD — the enzyme activity in rats of the test groups; C-CAT, C-SOD — the enzyme activity of the control groups.

activity increase in both enzymes by 2 times) the adaptive changes aimed at the preparation for the development of oxidative stress during the period of active restoration of the blood circulation. To a certain degree such effect may be caused by the increase in the activating influence of the superoxide anion-radical on SOD and the hydrogen peroxide — on CAT against the background of the general relative increase of the oxygen pressure in blood by the liver release out of the systemic blood stream. The reperfusion period is characterized by the increase of the CAT/SOD proportion to 1,5—1,9 units which indicates the primary generation of hydrogen peroxide and the possibly lowered resistance to the formation of superoxide anion-radical.

The enzymes of the antioxidative protection in the liver tissue have undergone changes mainly to the progressive decrease of its activity. It's interesting to underline that the CAT activity in control animals has lowered nearly to the indices by 1,5 time less than the initial. In rats that have undergone ischemia-reperfusion the catalase activity of the liver tissue has decreased by 20% to the 10th minute of the ischemic period and by more than 20% to the 20th minute of the same period in comparison with the previous value of the studied index. In gene-

ral, the indices of the catalase activity at this period of the liver damage have corresponded with the control indices.

The expressed lowering of CAT activity in average by 1,5—2 times in comparison with the control indices has been revealed in animals at the reperfusion period. The SOD activity in the liver tissue of rats from the control group has not changed in time by blood sampling without the modeling of ischemia-reperfusion. In animals of the test groups the lowering of the SOD activity of the liver has been determined by 15% to the 5th minute of ischemic damage of the organ. The reperfusion period has been characterized by the indices of SOD activity within the limits of control indices in 5—15 minutes after the restoration of blood stream including the lowered enzyme activity to the 20th minute by 25% in comparison with the control indices (Table 2). The proportion of CAT/SOD activity of liver homogenate at the ischemic period has been characterized by the values close to one (1,2—1,6 units) including the unreliable prevalence of the catalase activity. It may be necessary to the partial return of active oxygen forms to the link of the electron transference in conditions of the lowered partial oxygen pressure in the ischemic tissue and provides the more effec-

tive running of energetic metabolism. At the reperfusion period, the CAT/SOD proportion has changed towards the prevalence of the SOD activity (0.5—0.8 units). At this period, the acute increase of the

liver oxygenation has been accompanied by the hyperproduction of free radicals, first of all — of the product of monoelectronic oxygen restoration, namely the superoxide anion-radical.

Table 2

The changes in the activity of enzymes of the antioxidative protection of rat's liver by its ischemia-reperfusion (Me(p0,25/p0,75))

Period	Time, min	C-CAT, mmol/(l×min×g of protein)	CAT, mmol/(l×min×g of protein)	C-SOD, rel.u./g of protein	SOD, rel.u./g of protein
Ischemia	5	2,71 (2,35/2,90)	2,52 (2,30/2,78)	12,5 (11,8/12,8)	10,7* (10,2/11,1)
	10	2,17^ (2,02/2,42)	2,01^ (1,79/2,20)	11,6 (11,4/12,0)	9,0*^ (8,4/9,6)
	15	1,88 (1,60/2,03)	2,39 (2,00/2,48)	12,0 (11,7/12,4)	9,7* (9,2/10,0)
	20	1,88 (1,59/2,02)	1,72^ (1,54/1,95)	11,8 (11,5/12,3)	9,1* (8,8/9,4)
Reperfusion	5	2,31 (2,01/2,56)	1,41*^ (1,23/1,59)	11,7 (11,3/12,1)	12,4^ (11,7/12,8)
	10	2,17 (2,00/2,41)	1,61* (1,43/1,72)	11,8 (11,5/12,1)	11,8 (11,5/12,2)
	15	1,83^ (1,60/1,97)	0,80*^ (0,73/1,05)	12,0 (11,6/12,3)	12,2 (11,8/12,5)
	20	1,94 (1,64/2,10)	1,23* (0,95/1,36)	11,5 (11,3/11,9)	8,5*^ (8,0/9,0)

Note: * — statistically significant differences (p < 0,05) in comparison with the indices of the control group; ^ — statistically significant differences (p < 0,05) between two indices determined with the 5-minute-interval of ischemia-reperfusion.

Abbreviations: CAT, SOD — the enzyme activity in rats of the test-groups; C-CAT, C-SOD — the enzyme activity of the control groups.

The research of the general antioxidative activity of the liver homogenate in control animals has revealed its restoration during the entire experiment on the level of 0.08—0.10 mg/l of vitamin C (taken as standard) for 1 gram of homogenate protein. At the period of ischemic reperfusion the general antioxidative activity has lowered already to the 5th minute of ischemia by two times and has been maintained on the level of 0.04—0.05 mg/l of vitamin C for 1 gram of homogenate during the entire experiment. At the moment of reperfusion the significant changes could be expected but it is possible that the increase of free-radical processes at that period is balanced by the supply of antioxidants from blood.

CONCLUSION

The received data describes the changes in the enzyme activity of the first lines of the antioxidant protection and the general antioxidative activity on systemic and organic level in details during 20 minu-

tes of ischemic liver damage and at the early reperfusion period. 20-minute clamping of HDL to exclude the liver out of the systemic blood circulation by surgical interventions or the break of blood supply of the organ as a result of other reasons for 20—30 minutes are the most urgent time periods for studying the fundamental and clinical aspects of ischemic reperfusion of liver. At that time, the organ maintains its viability and it is still possible to preserve it by the circulatory restoration; by the metabolic influence on the most sensible pathogenic links the prevention of the developing liver insufficiency at late stages of reperfusion. The results of the present study have demonstrated the role of changes in the activity of catalase and superoxide dismutase of blood and liver during the observed pathological process. So the development of imbalance of CAT/SOD activity proportion by the development of the ischemic reperfusion syndrome with the change of the proportion towards the prevalence of the catalase activity on the systemic level and of the superoxide

dismutase on the organic level after the restoration of blood circulation. Besides the increase in activity of the studied enzymes in the erythrocyte meal especially at the ischemic period has been determined as well as the tendency to the progressive activity decrease of the same enzymes in the liver tissue. This proves the possible evaluation of the functional systemic state of the system of the oxidative-restorative homeostasis in animals by the ischemic reperfusion of liver; against the background of the lowered general antioxidative activity it presents the necessity of the metabolic support of this link in the system of the non-specific resistance.

FINANCING

The State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation supported this work by state assignment (28.01.2015, part 1, chapter 1).

REFERENCES

1. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G. Pharmacological modulation of ischemic-reperfusion injury during Pringle maneuver in hepatic surgery. A prospective randomized pilot study. *World Journal of Surgery*. 2016. V. 40. № 9. P. 2202—2212.
2. Guan L.-Y., Fu P.-Y., Li P.-D., Liu H.-Y., Xin M.-G., Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. V. 6. № 7. P. 122—128.
3. Khodosovskii M.N. Correction of oxidative damage in the ischemiareperfusion syndrome of the liver. *Zhurn GrGMU*. 2016. № 4. P. 20—25.
4. Basov A.A., Bykov I.M. Change of blood antioxidant capacity of experimental animals during nutritional correction under oxidative stress. *Voprosy Pitaniia*. 2014. V. 82 (6). P. 75—81.
5. Basov A.A., Bykov I.M. Comparative characteristic of antioxidant capacity and energy content of some foods. *Voprosy Pitaniia*. 2013. V. 82 (3). P. 77—80.
6. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015. V. 10 (2). P. 131—135.
7. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemiareperfusion injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015. V. 19. № 11. P. 2036—2047.
8. Karpishchenko A.I. Handbook. Medical Laboratory Technology. Sankt-Petersburg: Intermedika, 2002.
9. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zn.V. A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. *Voprosy meditsinskoy khimii. Problems of Medical Chemistry*. 1990;2:88—91.
10. Benzie I.F.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem*. 1996. V. 239. № 1. P. 70—76.
11. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem*. 1976. V. 72. P. 248—254.

Received 25.04.2018

Accepted 31.05.2018



АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CC16 С ФАКТОРАМИ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

**Е.Н. Селиверстова, О.А. Башкина, Т.Р. Стройкова,
Д.Ф. Сергиенко, И.А. Аверина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» России МЗ РФ, Астрахань, Россия

Синдром бронхиальной обструкции — это симптомокомплекс, возникающий на фоне сужения или окклюзии бронхов различного калибра вследствие бронхоспазма, отека и воспаления слизистой оболочки бронха, гиперсекреции слизи или сдавливания окружающими структурами. Бронхообструктивный синдром (БОС) — одно из наиболее часто встречаемых патологических состояний в педиатрической практике. Исход БОС может быть различен: от полного исчезновения клинических проявлений до хронизации процесса, инвалидности или даже летального исхода. Соответственно, изучение данной проблемы и поиск методов ранней диагностики и прогнозирования исхода БОС является весьма актуальной проблемой.

С целью выявления факторов риска БОС и уточнения ассоциации с ними полиморфизма гена CC16 обследовано 126 детей, относящихся к основной группе, и 58 из группы сравнения.

В ходе исследования доказано триггерное влияние на формирование БОС сопутствующей ЛОР патологии, отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза, а также рецидивирующего характера респираторных инфекций на первом году жизни.

Выявлена ассоциация полиморфизма AA гена CC16 с наличием отягощенного аллергоанамнеза и частыми эпизодами ОРВИ, а также влияние данного генотипа на ранний дебют респираторных заболеваний у детей. Доказана связь генотипа GG с сопутствующей ЛОР-патологией среди пациентов с рецидивирующим течением БОС.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, острый обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, факторы риска, полиморфизмы гена CC16

Ответственный за переписку:

Селиверстова Екатерина Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ, врач-пульмонолог отделения пульмонологии ГБУЗ АО ОДКБ им Силищевой Н.Н., Астрахань, Россия, E-mail: podsolnyh2008@rambler.ru
SPIN-код: 3966-4960

Для цитирования:

Селиверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Сергиенко Д.Ф., Аверина И.А. Ассоциация полиморфизма гена CC16 с факторами риска формирования бронхообструктивного синдрома у детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 183—190. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190.

For citation:

Seliverstova E.N., Bashkina O.A., Stroikova T.R., Sergienko D.F., Averina I.A. (2018). Association of CC16 polymorphism with risk factors of formation of broncho-obstructive syndrome in children. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 183—190. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190.

Острые респираторные инфекции у детей являются значимой проблемой современной педиатрии [1, 2]. В ряде случаев течение ОРВИ сопровождается развитием бронхообструктивного синдрома [3]. По данным различных литературных источников, синдром бронхиальной обструкции на фоне острых респираторных вирусных заболеваний встречается у детей до 55% случаев [4].

Бронхообструктивный синдром (БОС), или синдром бронхиальной обструкции, — это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, часто развивается малопродуктивный кашель [4].

Наиболее чаще синдром бронхиальной обструкции развивается в раннем или дошкольном возрасте, что связано с анатомо-физиологическими особенностями организма детей: наличие у них гиперплазии железистой ткани, секреция преимущественно вязкой мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенности строения диафрагмы [5, 6]. Однако формирование синдрома бронхиальной обструкции зависит не только от возраста ребенка, а также от большого количества предрасполагающих факторов [7].

Большое внимание в последние годы уделяется роли генетических полиморфизмов в возникновении тех или иных патологических состояний. Наиболее опасным для формирования многих болезней считается сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с наличием предрасполагающих факторов конкретного заболевания.

Ген *CC16* определяет синтез одноименного белка специальными секреторными клетками бронхов (Clara cells), на долю которого прихо-

дится до 7% всех белков бронхиальной слизи, играющей важную роль в воспалительной реакции в бронхах. Доказано, что мутантные аллели *A* гена *CC16* предрасполагают в гомозиготном состоянии (10% населения) к астме. Однако данных работ на настоящий момент крайне мало, они посвящены поиску генно-фенотипических ассоциаций респираторных патологий среди взрослой когорты больных [8].

Бронхообструктивный синдром является наиболее частой причиной дыхательных расстройств у детей [9], а исходом бронхиальной обструкции помимо полного клинического выздоровления нередко является рецидивирование БОС или хронизация бронхолегочного процесса. Однако на сегодняшний день до сих пор отсутствует единый подход к ранней диагностике и прогнозированию исхода бронхообструктивного синдрома, что делает изучение данной проблемы весьма актуальной в структуре современной педиатрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения данной работы проведено обследование 184 детей, находящихся на лечении и обследовании в ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани. У родителей и опекунов детей получено согласие на обработку персональных данных.

Обследуемые пациенты были разделены на 3 сравниваемые группы:

- 1) дети до 7 лет с диагнозом острый обструктивный бронхит ($n = 54$);
- 2) дети до 7 лет с диагнозом рецидивирующий бронхит ($n = 72$);
- 3) дети с бронхиальной астмой до 17 лет ($n = 58$).

В качестве контрольной группы было обследовано 50 условно здоровых детей с соответствующей возрастной категорией, у которых в анамнезе не было ни одного эпизода бронхообструктивного синдрома.

По возрасту дети были распределены следующим образом:

в 1 группе: детей до 3-х лет — 33%, с 3 до 7 лет — 67%;

во 2 группе: до 3-х лет — 41%, с 3 до 7 лет — 59%;

в 3 группе: до 3-х лет — 10%, с 3 до 7 лет — 43%, старше 7 лет — 47% пациентов.

В группах пациентов с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом преобладали девочки (56% и 58% соответственно), тогда как среди больных с бронхиальной астмой большее количество было мальчиков (64%).

У пациентов подробно изучена медицинская документация, проведен сбор анамнестических данных с помощью специально разработанных анкет-опросников, проведено стандартное клиническое, лабораторное (включающее: общеклиническое, иммунологическое, молекулярно-генетическое исследование), инструментальное обследование (рентгенография ОГК, спирограмма, бронхофонограмма, пикфлоуметрия, ЭКГ). Молекулярно-генетическое исследование для определения полиморфизма гена CC16 выполнено путем выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови с последующим генотипированием полиморфных маркеров изучаемых генов с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Полученные данные были обчислены непараметрическим методом медицинской статистики — критерием χ^2 Пирсона с помощью программы STATISTIKA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных выявлено, что аллергоанамнез был отягощен у подавляющего числа больных с бронхиальной астмой (84%), в то время как у детей с впервые возникшим БОС лишь в 41% случаев ($\chi^2_{1-3} = 23,057$; $p < 0,01$; $df = 1$). При рецидивирующем течении обструктивного бронхита отягощенный аллерго-

анамнез отмечен у 60% пациентов: $\chi^2_{1-2} = 4,452$; $p < 0,05$; $df = 1$ и $\chi^2_{2-3} = 9,520$; $p < 0,01$; $df = 1$. Полученные отличия оказались статистически значимыми, что дает нам возможность отметить данный фактор риска как предиктор развития рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы.

При анализе медицинской документации и индивидуальных анкет отмечена наиболее высокая частота встречаемости скомпрометированного семейного аллергоанамнеза у больных с бронхиальной астмой — 30 (52%) по сравнению с пациентами первой (26%) ($\chi^2_{1-3} = 7,803$; $p < 0,01$; $df = 1$) и второй (32%) ($\chi^2_{2-3} = 5,204$; $p < 0,05$; $df = 1$) групп.

Отягощенная наследственность по бронхиальной астме достоверно чаще встречалась среди пациентов 3-й подгруппы — 26 (46%) по сравнению с детьми с ООБ (22%) и РБ (27%) ($\chi^2_{(1+2)-3} = 6,947$; $p < 0,01$; $df = 2$). Следовательно, отягощенная наследственность не только по бронхиальной астме, но и по другим нозологическим формам аллергических заболеваний в семье может быть расценена как основной триггерный фактор формирования бронхиальной астмы.

В ходе исследования доказано влияние сопутствующей патологии ЛОР-органов на формирование рецидивирующего характера синдрома бронхиальной обструкции. Как показали наши исследования, у пациентов с рецидивирующим бронхитом — 48 (66%) и бронхиальной астмой — 37 детей (64%) достоверно чаще отмечено наличие ЛОР-патологии по сравнению с больными с острым обструктивным бронхитом (44%): $\chi^2_{1-3} = 4,221$; $p < 0,05$; $df = 1$ и $\chi^2_{1-2} = 6,222$; $p < 0,05$; $df = 1$. Следовательно, данный фактор риска расценен как предиктор развития рецидивирующего течения БОС и формирования бронхиальной астмы.

У пациентов с рецидивирующим течением обструктивного бронхита достоверно чаще отмечен в анамнезе ранний дебют респираторных заболеваний по сравнению с больными острым обструктивным бронхитом ($n = 45$; 62,5% и $n = 24$; 44% соответственно) $\chi^2 = 4,061$; $p < 0,05$; $df = 2$. Та же тенденция прослеживается между данны-

ми группами по количеству часто болеющих детей $\chi^2 = 3,955$; $p < 0,05$; $df = 1$. Статистически значимой зависимости между частотой респираторных заболеваний и ранним дебютом в третьей группе не выявлено. Таким образом, можно сделать вывод, что ранний дебют респираторных заболеваний и частые вирусные инфекции оказывают влияние на формирование рецидивирующего течения обструктивного бронхита у детей.

В ходе генетического исследования выявлена ассоциация гена CC16 с развитием рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы, тогда как в группе детей с острым обструктивным бронхитом распределением генотипов практически не отличилось от условно здоровых детей (табл. 1). Генотип GG чаще встречался при ре-

цидивирующим бронхите (0,50), чем при остром обструктивном бронхите (0,39) и бронхиальной астме (0,31), тогда как генотип AG, напротив, при рецидивирующем бронхите отмечен реже (0,30), чем при ООБ (0,52) и БА (0,52). Гомозиготный генотип AA чаще встречался при рецидивирующем течении БОС (0,20) и БА (0,17) по сравнению с ООБ (0,09). Таким образом, доказано достоверно значимое влияние на формирование рецидивирующего течения СБО и бронхиальной астмы гомозиготного генотипа AA ($\chi^2 = 4,862$; $p < 0,05$), а также доказано достоверное преобладание гомозиготного генотипа GG в группе с рецидивирующим бронхитом ($\chi^2 = 6,344$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Table 1

Распределение генотипов и частот аллелей гена CC16 /
Distribution of genotypes and frequencies of the alleles of the gene CC16

Генотипы / Genotypes	Практически здоровые / Practically healthy (n = 50)	Острый обструктивный бронхит / Acute obstructive bronchitis (n = 54)	Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis (n = 72)	Бронхиальная астма / Bronchial asthma (n = 58)
G\G	22 (44%)	21 (38,9%)	36 (50%)	18 (31%)
A\G	24 (48%)	28 (51,9%)	22 (30,5%)	30 (51,7%)
A\A	4 (8%)	5 (9,2%)	14 (19,5%)	10 (17,3%)
Аллели / Alleles	n = 74	n = 82	n = 94	n = 88
G	46 (62,2%)	49 (59,8%)	58 (61,7%)	48 (54,5%)
A	28 (37,8%)	33 (40,2%)	36 (38,3%)	40 (45,5%)

При сравнении распределения генотипов гена CC16 среди пациентов, в анамнезе которых отмечено наличие аллергических заболеваний, выявлено наибольшее преобладание генотипа AA среди пациентов с бронхиальной астмой (18,4%) по сравнению со 2 сравниваемой группой (13,9%) и особенно с 1-й (9,1%). А также отмечено статистически значимое преобладание генотипа GG среди пациентов 2-й группы $n = 26$; 60,5% по сравнению с 1-й $n = 6$; 27,2% ($\chi^2_{G\text{G-A}\text{G}} = 8,550$; $p < 0,01$) и 3-й группами $n = 17$; 34,7% ($\chi^2_{G\text{G-A}\text{G}} = 6,011$; $p < 0,05$) (табл. 2). По распределению аллелей значимых отличий не выявлено.

При исследовании полиморфизма гена CC16 среди пациентов, имеющих сопутствующую

ЛОР-патологию, отмечено достоверное преобладание генотипа GG при остром и рецидивирующим бронхитах по сравнению с бронхиальной астмой ($\chi^2 = 11,658$; $p < 0,05$; $df = 4$), тогда как среди пациентов с бронхиальной астмой статистически значимо преобладал генотип AG: $\chi^2_{1-3} = 9,094$; $p < 0,05$; $df = 2$; $\chi^2_{2-3} = 6,393$; $p < 0,05$; $df = 2$ (табл. 3).

При сравнении распределений генотипов гена CC16 среди всех обследуемых детей выявлено статистически значимое преобладание генотипа AA у пациентов, в анамнезе которых был отмечен ранний дебют респираторных инфекций (до года): $\chi^2_{G\text{G-A}\text{A}} = 4,356$; $p < 0,05$; $df = 1$; $\chi^2_{A\text{G-A}\text{A}} = 9,401$; $p < 0,01$; $df = 1$ (табл. 4).

Таблица 2 / Table 2

**Распределение генотипов и частот аллелей гена CC16 среди пациентов с отягощенным аллергоанамнезом /
Distribution of genotypes and frequencies of the alleles of the gene CC16
among patients with a history of allergic anamnesis**

Генотипы / Genotypes	1. Острый обструктивный бронхит / Acute obstructive bronchitis (n = 22)	2. Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis (n = 43)	3. Бронхиальная астма / Bronchial asthma (n = 49)	χ^2 ; p
G\G	6 (27,2%)	26 (60,5%) ↑	17 (34,7%)	$\chi^2 = 11,505$; p < 0,05 (1-2) $\chi^2_{G\setminus(G-A)\setminus G} = 8,550$; p < 0,01 (2-3) $\chi^2_{G\setminus(G-A)\setminus G} = 6,011$; p < 0,05
A\G	14 (63,7%)	11 (25,6%)	23 (46,9%)	
A\A	2 (9,1%)	6 (13,9%)	9 (18,4%)	
Аллели / Alleles	n = 36	n = 54	n = 72	
G	20 (55,6%)	37 (68,5%)	40 (55,6%)	p > 0,05
A	16 (44,4%)	17 (31,5%)	32 (44,4%)	

Таблица 3 / Table 3

**Распределение генотипов и частот аллелей гена CC16 среди пациентов, имеющих сопутствующую патологию ЛОР органов /
Distribution of genotypes and frequencies of alleles of the gene CC16 among patients
with concomitant pathology of ENT organs**

Генотипы / Genotypes	1. Острый обструктивный бронхит / Acute obstructive bronchitis (n = 24)	2. Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis (n = 48)	3. Бронхиальная астма / Bronchial asthma (n = 37)	χ^2 ; p
G\G	15 (62,5%)	25 (52,1%)	10 (27,0%)	$\chi^2 = 11,658$; p < 0,05; $\chi^2_{1-3} = 9,094$; p < 0,05; $\chi^2_{2-3} = 6,393$; p < 0,05
A\G	9 (37,5%)	16 (33,3%)	22 (59,5%)	
A\A	0 (0%)	7 (14,6%)	5 (13,5%)	
Аллели / Alleles	n=33	n= 64	n= 59	
G	24 (72,7%) ↑	41 (64%) ↑	32 (54,2%) ↑	
A	9 (27,3%)	23 (36%)	27 (45,8%)	

Таблица 4 / Table 4

**Распределение генотипов гена CC16 среди обследуемых пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ранних эпизодов ОРВИ в анамнезе /
Distribution of genotypes of the gene CC16 among the patients under examination,
depending on the presence or absence of early episodes of ARVI in the history**

ОРВИ до года / ARVI for up to a year	Генотипы / Genotypes			χ^2 ; p
	G\G	A\G	A\A	
Имелись / There were (n = 103)	43 (41,7%)	37 (35,9%)	23 (22,4%) ↑	$\chi^2_{G\setminus(G-A)\setminus A\setminus A} = 4,356$ p < 0,05; $\chi^2_{A\setminus(G-A)\setminus A\setminus A} = 9,401$ p < 0,01; df = 1
Не имелись / Were not available (n = 81)	32 (39,5%)	43 (53,0%)	6 (7,5%)	
	Аллели / Alleles			p > 0,05
	G (n = 155)		A (n = 109)	
+	80 (51,6%)		60 (55,0%)	
-	75 (48,4%)		49 (45,0%)	

**Распределение генотипов гена CC16 среди пациентов
часто болеющих острыми респираторными заболеваниями /
Distribution of genotypes of the gene CC16 among patients
who often suffer from acute respiratory diseases**

Генотипы / Genotypes	1. Острый обструктивный бронхит / Acute obstructive bronchitis (n = 35)	2. Рецидивирующий бронхит / Recurrent bronchitis (n = 58)	3. Бронхиальная астма / Bronchial asthma (n = 44)	χ^2 ; p
GG	16 (45,7%)	28 (48,3%)	11 (25%)	$\chi^2 = 9,863$; p < 0,05 (1-2) $\chi^2_{AG-AA} = 4,078$; p < 0,05 (1-3) $\chi^2_{GG-AA} = 5,290$; p < 0,05
AG	17 (48,6%)	19 (32,7%)	24 (54,5%)	
AA	2 (5,7%)	11 (19%)	9 (20,5%)	

Выявлены статистически значимые отличия распределений генотипов гена CC16 среди часто болеющих детей всех сравниваемых групп: $\chi^2 = 9,863$; p < 0,05; df = 4 (табл. 5).

Согласно данным таблицы 5 генотип AA достоверно чаще преобладал среди пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й: $\chi^2_{AG-AA} = 4,078$; p < 0,05; df = 1, максимальные различия по генотипам выявлены между больными с бронхиальной астмой и острым обструктивным бронхитом: ($\chi^2_{GG-AA} = 5,290$; p < 0,05; df = 1). Также необходимо отметить, что часто болеющих детей с генотипом GG в 3-й группе встречалось значительно реже по сравнению с другими сравниваемыми группами, тогда как с генотипом AG чаще: $\chi^2_{\text{между 2 и 3 группами}} = 6,390$; p < 0,05; df = 2. По распределению аллелей достоверных различий не выявлено.

ВЫВОДЫ

В ходе исследований доказано, что в качестве триггерных факторов формирования рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома можно считать: отягощенный аллергоанамнез (как по респираторным аллергиям, так и по другим нозологическим формам аллергических заболеваний), сопутствующую патологию ЛОР-органов, ранний дебют и рецидивирующий характер острых респираторных заболеваний в анамнезе.

Одним из предрасполагающих факторов формирования рецидивирующего течения бронхооб-

структивного синдрома и бронхиальной астмы является наличие генотипа AA гена CC16. Как показали исследования, наиболее вероятно данный генотип будет реализован при сочетании его с наличием отягощенного аллергоанамнеза, сопутствующей патологией ЛОР-органов, а также на фоне частых респираторных инфекций. Наличие генотипа AA гена CC16 среди пациентов, в анамнезе которых имелись ранние (до года) эпизоды ОРВИ, наиболее характерно для обструктивного бронхита, как острого, так и рецидивирующего течения.

Генотип GG наиболее характерен для формирования синдрома бронхиальной обструкции при рецидивирующем бронхите на фоне сопутствующей ЛОР-патологии, отягощенного аллергоанамнеза или частых острых респираторных инфекций. А генотип AG у пациентов, имеющих сопутствующую патологию ЛОР-органов и частые респираторные вирусные инфекции, является предиктором бронхиальной астмы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ибрагимова Ж.Р.* Атипичные возбудители в этиологии внебольничных пневмоний у детей дошкольного возраста, оптимизация диагностики и терапии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Казань, 2014. 24 с.
2. *Тереженко С.Ю.* Длительный кашель у детей: вопросы диагностики и терапии // *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2010; 4: 18—27.
3. *Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ибрагимова Ж.Р.* Бронхообструктивный синдром // *Практика педиатра*. 2016. Март. С. 42.

4. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия. 2005; 4: 94—14.
5. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life // *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133—138.
6. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике // *РМЖ*, 2004; 12 (1): 40—42
7. Авдеев С.Н., Бродская О.Н. Стеринебы — новые возможности небулайзерной терапии обструктивных заболеваний легких // *Научное обозрение респираторной медицины*, 2011; 3: 18—24.
8. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
9. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Алексеева А.А., Томилова А.А. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 276—280.

Получена: 18.02.2018

Принята: 17.04.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190

ASSOCIATION OF CC16 POLYMORPHISM WITH RISK FACTORS OF FORMATION OF BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

**E.N. Seliverstova, O.A. Bashkina, T.R. Stroikova,
D.F. Sergienko, I.A. Averina**

Federal State Educational Establishment of Higher Education of the Astrakhan State Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Abstract. Syndrome of bronchial obstruction is a symptomatic complex arising on the background of constriction or occlusion of bronchial tubes of different caliber due to bronchospasm, edema and inflammation of the bronchial mucosa, hypersecretion of mucus or compression by surrounding structures. Bronchoobstructive syndrome (BOS) is one of the most common pathological conditions in pediatric practice. The outcome of BOS can be different: from the complete disappearance of clinical manifestations to the process, disability or even death. Accordingly, the study of this problem and the search for methods for early diagnosis and prediction of the outcome of BOS is a very urgent problem.

In order to identify risk factors for BOS and to clarify the association with polymorphism of the CC16 gene, 126 children belonging to the main group and 58 from the comparison group were examined. In the course of the study, the triggers influence on the formation of the BOS of concomitant ENT pathology, burdened personal and family allergic anamnesis, and also the recurrent nature of respiratory infections in the first year of life was proved.

The association of polymorphism of AA gene of CC16 with the presence of weighed allergic anamnesis and frequent episodes of ARVI, as well as the influence of this genotype on the early debut of respiratory diseases in children, has been revealed. The relationship of the GG genotype with the concomitant ENT pathology among patients with recurrent BOS has been proved.

Key words: bronchoobstructive syndrome, children, acute obstructive bronchitis, relapsing bronchitis, bronchial asthma, risk factors, CC16 gene polymorphisms

Correspondence Author:

Seliverstova Ekaterina Nikolaevna, MD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics FGBOU VO “Astrakhan State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation, doctor pulmonologist of the pulmonology department of the CGBU of the Collective Security Treaty Organization named after Silisheva NN, Astrakhan, Russia, E-mail: podsolnyh2008@rambler.ru

REFERENCES

1. Ibrahimova Zh.R. Atypical pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia in preschool children, optimization of diagnosis and therapy: Author's abstract. diss. cand. honey. sciences. Kazan, 2014. 24 p.
2. Tereshchenko S.Yu. Prolonged cough in children: diagnosis and therapy. *Consilium Medicum. Pediatrics*, 2010; 4: 18—27.
3. Vakhitov Kh.M., Pikuza OI, Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R. Bronchoobstructive Syndrome. *Pediatric Practice*; March; 2016; p. 42.
4. Zaitseva O.V. Bronchoobstructive syndrome in children. *Pediatrics* 2005; 4: 94—14.
5. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133—138.
6. Zakharova I.N., Korovina N.A., Zaplatnikov A.L. Tactics of choice and features of the use of antitussive, expectorant and mucolytic drugs in pediatric practice. *RMJ*, 2004; 12 (1): 40—42.
7. Avdeev S.N., Brodskaya O.N. Stereins — new opportunities for nebulizer therapy of obstructive pulmonary diseases. *Scientific Review of Respiratory Medicine*, 2011; 3: 18—24.
8. Baranov V.S. The genetic passport is the basis of individual and predicative medicine. Ed. by Baranova V.S. St. Petersburg: Publishing House of NL, 2009. 528 p.
9. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Alekseeva A.A., Tomilova A.A. Bronchoobstructive syndrome in children: a new solution to the old problem. *Questions of modern pediatrics*. 2015; 14 (2): 276—280.

Received 18.02.2018

Accepted 17.04.2018



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-191-208
УДК 616.5-006.311.03-085.849.19

ОБЪЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОТБОРА ДЕТЕЙ С ИНФАНТИЛЬНЫМИ ГЕАНГИОМАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Т.В. Трапезникова¹, Т.П. Писклакова², В.О. Губина¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет», Национальный исследовательский университет, Челябинск, Россия

Актуальность. Инфантильные гемангиомы — распространенные опухоли среди новорожденных, характеризующиеся быстрой пролиферацией, во время которой могут наблюдаться различные осложнения.

Цель — разработать алгоритм отбора пациентов для лечения методом лазерного излучения на основании изучения характеристики инфантильных гемангиом неинвазивными методами с последующей оценкой проведенной терапии.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 122 детей в возрасте от 1 до 24 месяцев с инфантильными гемангиомами, включающее клиническую оценку гемангиом, локализацию опухоли, определение площади гемангиомы, эритемометрию и ультразвуковое исследование. По данным УЗДГ, поверхностные гемангиомы выявлены у 84 пациентов (63,6%), комбинированные — у 38 пациентов (28,8%).

Значение коэффициента эритемометрии гемангиом перед курсом лечения зарегистрировано от 450 до 180 условных единиц.

Результаты. У 122 детей обнаружено 132 сосудистых опухоли. Учитывая неинвазивные объективные методы УЗИ и эритемометрии кожи, был разработан алгоритм отбора больных для лечения инфантильных гемангиом. Двум пациентам рекомендовано наблюдение, 10 направлены на хирургическое лечение. 81 пациент с поверхностными гемангиомами получили короткий курс лазерного лечения (1—5 процедур). При лечении 38 пациентов с комбинированными — длинный курс (5—10 процедур). Применялся лазер Nd:YAP/KTP Q-Sw с насадкой 3 мм, длина волны излучения 1079/540 нм. По данным УЗИ, после курса лечения сосудистое образование и питающие сосуды не визуализировались, структура дермы и гиподермы — без структурных изменений. Показатели эритемометрии после курса лечения соответствовали значениям нормальной кожи и снизились от 110 до 85 единиц.

Заключение. Разработан алгоритм отбора пациентов для лазерного лечения Nd:YAP/KTP Q-Sw с 1079/540 нм, включающий эритемометрию, площадь, глубину, диаметр питающего сосуда и исключающий опасные анатомические локализации.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома; лазерное лечение

Ответственный за переписку:

Трапезникова Татьяна Валерьевна, ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия, E-mail: tayana_tr@mail.ru

Для цитирования:

Трапезникова Т.В., Писклакова Т.П., Губина В.О. Объективные методы отбора детей с инфантильными гемангиомами для лечения методом лазерного излучения и оценка эффективности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 191—208. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-191-208.

For citation:

Trapeznikova T.V., Pisklakova T. P., Gubina V. O. (2018). Objective method selection of children with infantile hemangiomas for treatment by laser radiation and evaluation of effectiveness. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 191—208. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-191-208.

Гемангиомы кожи — наиболее распространенный вид врожденной сосудистой патологии, который встречается у 1—3% населения [1, 2] и является одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу.

Гемангиома (синоним: ангиоматозный невус) — доброкачественная опухоль, развивающаяся из кровеносных сосудов. Современная концепция развития гемангиомы заключается в нарушении процесса ангиогенеза, приводящего к неконтролируемой пролиферации сосудистых элементов [3]. Сосудистые опухоли кожных покровов имеют место у 2—3% новорожденных и появляются в течение первого года жизни у 10% детей [4]. Особое внимание уделяется локализации гемангиом в анатомически опасных областях: периорбитальной, перианальной, околоушной зоне, на слизистых оболочках, поскольку может свидетельствовать о возможном неблагоприятном и/или осложненном прогнозе заболевания и необходимости в активной тактике ведения данных пациентов [5—7].

Кроме бурного роста, инфантильные гемангиомы могут изъязвляться, кровоточить и инфицироваться [8, 9], особенно в областях повышенной травматизации (область спины, конечности, губы). Гемангиома периорбитальной области может быть причиной нарушений зрения: обструкции зрительного нерва и деформации роговицы. Спонтанно регрессирующие гемангиомы часто оставляют после себя атрофические изменения кожи, телеангиоэктазии и деформирующие рубцы [10]. Кроме того, до сих пор нет единого мнения среди специалистов относительно тактики ведения пациентов с инфантильными гемангиомами [11—14].

До недавнего времени основными методами лечения инфантильной гемангиомы являлись криодеструкция, электрокоагуляция, хирургическая резекция, приводящие нередко к грубым

рубцовым изменениям кожи и низким эстетическим результатам [15]. Появление лазерных систем, таких как Nd:YAP/KTP Q-Sw, работающих на принципе селективного фототермолиза, с избирательным воздействием на сосуды гемангиомы без повреждения кожных покровов определило перспективы их использования в лечении сосудистых новообразований кожи [16—19].

Высокая частота встречаемости инфантильных гемангиом кожи у детей, необходимость тщательного отбора пациентов для лазерного лечения, возможность дифференцированного подбора параметров терапии в зависимости от размеров опухоли, выраженности эритемы, локализации и результатов ультразвуковой диагностики определяют актуальность настоящего исследования.

Целью настоящего исследования явилась разработка алгоритма отбора пациентов для лечения методом лазерного излучения на основании изучения характеристики инфантильных гемангиом неинвазивными методами с последующей оценкой проведенной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в клинике лазерной косметологии Линлайн и на базе кафедры пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2012—2016 гг. Проведено открытое, проспективное, нерандомизированное исследование клинических, инструментальных особенностей инфантильных гемангиом кожи у детей возраста 1—24 месяца. Обследовано, с учетом критериев включения и исключения 122 ребенка в возрасте от 1 до 24 месяцев, средний возраст детей составил $6,3 \pm 0,3$ месяца, из них мальчиков 22 (18%), девочек — 100 (82%). У всех пациентов, у родителей и опекунов детей было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку пер-

сональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 11 от 09.11.2013 г. и № 10 от 21.12.2017 г.).

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы клинико-анамнестические, неинвазивные и статистические методы исследования.

Для оценки анамнестических особенностей, пери- и интранатального анамнеза детей нами разработана диагностическая карта и специальный протокол осмотра пациента.

Согласно анкетированию 13,1% матерей детей с инфантильными гемангиомами относились к категории «позднородящих», старше 35 лет. При оценке наследственности в таком же проценте (13,1%) выявлено наличие гемангиом у ближайших родственников. Значительно реже у матерей регистрировалась во время беременности анемия (5,7%), хроническая соматическая патология (4,9%), отягощенный аллергоанамнез (1,6% случаев). Наличие такой вредной привычки, как курение, отметили 4,9% опрошенных матерей. Анализ перинатальных факторов риска развития инфантильной гемангиомы показал наличие хронической фетопланцитарной недостаточности у 4,9% беременных, низкий вес ребенка при рождении (менее 2 кг) отмечен в 0,8% случаев. Недоношенными родилось более 20% детей. Низкие оценки по шкале Апгар при рождении отмечались у 15,6%.

Клиническое обследование детей с инфантильными гемангиомами включало оценку количества сосудистых новообразований, цвет, границы, поверхность опухоли, площадь, приподнятость над поверхностью здоровой кожи, наличие пульсации при пальпации, анатомическую локализацию. Цвет сосудистой опухоли определялся как красный и голубоватый. Доказано, что поверхностно расположенные опухоли имеют

в большинстве случаев классический красный цвет, а находящиеся более глубоко в подкожной жировой клетчатке имеют бледно-голубую окраску. Границы сосудистого образования свидетельствуют об активности роста опухоли: нечеткие, определяют опухоль как быстро растущую (в стадии пролиферации), в отличие от сосудистых образований с четкими границами, свидетельствующими о стабильном состоянии сосудистой опухоли. По площади гемангиомы подразделялись на 3 категории: менее 1 см², от 1 до 10 см², более 10 см². Поверхность сосудистого образования оценивалась как ровная или бугристая, последняя характеристика является клиническим признаком активного бурного роста сосудистой опухоли. Наличие пульсации при пальпации сосудистой опухоли может свидетельствовать об активном кровоснабжении опухоли сосудом крупного калибра и артериальным типом кровотока.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинического исследования показали, что инфантильная гемангиома достоверно чаще регистрировалась после рождения в течение первого месяца жизни, как у мальчиков, так и у девочек (в 70,5% случаев).

Всего у 122 детей нами зафиксировано наличие 132 сосудистых опухолей: у 100 девочек имелось 110 сосудистых новообразований (83,4%), что достоверно больше, чем у 22 мальчиков — 22 опухоли (16,6%).

В исследуемой общей группе было зарегистрировано 124 (93,9%) гемангиомы красного цвета, 8 (6,1%) опухолей — голубоватого цвета. Нечеткие границы, характеризующие опухоль как быстро растущую в стадии пролиферации, встречались у 64 исследуемых опухолей (48,5%), 51,5% опухолей были с четкими границами, что свидетельствовало о стабильном состоянии сосудистого образования.

Из 132 гемангиом 44,7% имели площадь менее 1 см², 48,5% — от 1 см² до 10 см², а 6,8% — более 10 см². Высота сосудистых новообразова-

ний в 41% над поверхностью здоровой кожи составляла 1 мм, в 50% — 2 мм и в 9% — 3 мм. Наличие пульсации при пальпации было отмечено у 12 гемангиом (9,1%).

Анализ анатомической локализации инфантильной гемангиомы показал наиболее частое поражение головы и туловища: из 122 человек у 51 (38,6%) сосудистая опухоль была зарегистрирована в области головы, преимущественно в области волосистой части головы и периферической части лица. На туловище гемангиомы обнаружены в 41,7% случаев, чаще поражались передняя (50,9%) поверхность туловища. Верхние и нижние конечности поражались реже и в равной степени. У мальчиков принципиальных различий в частоте и преимущественно излюбленной локализации отмечено не было. Исключительно важно учитывать расположение гемангиомы в анатомически опасных областях, на слизистых оболочках, в местах возможной повышенной травматизации. Среди обследуемых пациентов у 17 детей гемангиомы локализовались в анатомически опасных зонах: в центральной части лица — у 6 (35,2%) детей, в поясничной области — у 2 (11,7%), в аногенитальной области — у 6 (35,2%), в области кистей — у 3 (17,6%).

Вероятность тяжелого или осложненного течения гемангиомы определяет сочетание следующих прогностически неблагоприятных признаков: выявление опухоли сразу после рождения, бурный рост в течение первого месяца жизни ребенка, наличие хорошо определяемой пульсации при пальпации гемангиомы, отражающее наличие питающего сосуда большого диаметра при артериальном типе кровотока, способствующего быстрому и бурному росту; высота гемангиомы более 2 мм и большая площадь новообразования (более 10 см).

Верификацию клинических форм инфантильной гемангиомы проводили согласно МКБ-10 и классификации, предложенной Ю.Ф. Исаковым и Ю.А. Тихоновым (1974): простая (поверхностная), кавернозная (глубокая), комбинированная.

Среди всех клинических разновидностей гемангиом достоверно часто в нашем исследовании встречались поверхностные сосудистые опухоли — 84 (63,6%). У мальчиков одинаково часто встречались как поверхностные, так и комбинированные типы сосудистых опухолей — по 9 (40,9%). У девочек из 110 сосудистых опухолей достоверно чаще встречались поверхностная — 68,1% и комбинированная разновидности — 26,4%, редко глубокая форма — 5,5%.

Из 84 поверхностных гемангиом достоверно чаще имел место красный цвет новообразования (100%), с ровной поверхностью (70,2% случаев), четкими границами (64,3% случаев), высота опухоли над поверхностью здоровой кожи в целом не превышала 2 мм, площадь поражения составляла не более 10 см² в 96,4% случаев. Рост поверхностных гемангиом в течение первого месяца после появления наблюдался в 97,6% случаев.

При комбинированных поражениях, так же как и при поверхностных гемангиомах, чаще наблюдался красный цвет образования (100%), бугристая поверхность (92,1% случаев), нечеткие границы (76,3% случаев), в 50% случаев высота опухоли не превышала 2 мм, площадь поражения до 10 см. Рост комбинированных гемангиом в течение первого месяца после появления наблюдался в 94,7% случаев.

Глубокие гемангиомы имели голубоватый цвет (80%), бугристую поверхность (80%), нечеткие границы (90%), высоту 4—6 мм над поверхностью кожи, площадь поражения более 10 см². Рост гемангиомы в течение первого месяца после появления имел место более чем у 90% пациентов.

Изучение фототипа детей с инфантильными гемангиомами показало наличие преобладания второго типа фоточувствительности (Т. Fitzpatrick), наиболее распространенного в европейской популяции.

На втором этапе нами проводилась оценка новообразований неинвазивными методами, которая включала проведение эритемометрии и ультразвуковое сканирование сосудистой опухоли.

Для объективной оценки новообразования эриметометрия проводилась как самой гемангиомы, так и симметричного участка здоровой кожи, свободного от сосудистой опухоли. Средний показатель эриметометрии значительно не отличался в различных областях тела, самый высокий был зарегистрирован в аногенитальной области ($335,2 \pm 12,3$ у.е.), чуть ниже — в центральной области лица ($331,1 \pm 15,5$ у.е.), на туловище ($322,4 \pm 16,3$ у.е.), минимальный в поясничной области ($302,8 \pm 15,8$ у.е.). Показатели эриметометрии при глубоких гемангиомах максимально выражены на периферической части лица, минимальные значения выявлены на конечностях и туловище.

Нами был выявлен ряд достоверных различий в значениях эриметометрии в зависимости от типа кровоснабжения сосудистой опухоли. Максимальные значения получены у пациентов с артериальным типом кровотока, что имело достоверные различия со всеми сравниваемыми группами. При венозном и артериально-венозном типах получены практически идентичные значения, отсутствие различий между данными группами свидетельствует о преобладании венозного компонента кровотока над артериальным. У пациентов с отсутствием питающего сосуда выявлены минимальные значения эриметометрии, достоверно различающиеся со всеми сравниваемыми группами.

Из 132 инфантильных гемангиом 127 (96,2%) случаев опухоль диагностирована в стадии прогрессии (пролиферации), в пяти (3,8%) — в стадии стабилизации, которая характеризуется остановкой роста опухоли по площади и объему, появлением участков с бледнеющим сосудистым рисунком, отсутствовали гемангиомы в стадии инволюции. В прогрессирующей стадии отмечен наиболее высокий показатель эритемы, обусловленный активацией процессов ангиогенеза, достоверно отличающийся от показателей стадии стабилизации.

Из 84 поверхностных гемангиом 80 (95,2%) случаев опухоль диагностирована в стадии про-

грессии (пролиферации), в четырех (4,8%) — в стадии стабилизации. В прогрессирующей стадии отмечен наиболее высокий индекс эритемы $333,7 \pm 6,18$ у.е., меньшие показатели — $217,7 \pm 8,3$ у.е. в стадии стабилизации. Комбинированные гемангиомы зарегистрированы только в стадии пролиферации, индекс эритемы составил $324,3 \pm 9,6$ у.е. У глубоко расположенных опухолей показатель эритемы в стадии пролиферации имеет максимальное значение $312,5 \pm 8,9$, меньшее значение в стадии стабилизации — $125,1 \pm 3,2$, что имело значимые различия между показателями.

Ультразвуковое исследование инфантильных гемангиом кожи проводилось в В-режиме для определения глубины распространения, объема образования, особенностей структуры опухоли, ее взаимоотношения с окружающими тканями. В режиме ЦДК оценивался кровоток внутри новообразования, его направление и характер, проекция и диаметр питающих сосудов. При ультразвуковом исследовании наличие питающего сосуда установлено из 132 исследованных опухолей в 85 (64,4%) гемангиомах, его отсутствие в 47 (35,6%) случаях. Наличие питающего сосуда до 0,05 см было зарегистрировано у 16 сосудистых опухолей (18,9% случаев), диаметр сосуда более 0,05 см, но менее 0,15 см — у 66 (77,6%), питающий сосуд более 0,15 см — у 3 новообразований (3,5%). Питающий сосуд с артериальным типом кровотока имели 18 (21,2%) сосудистых опухолей, венозным тип кровотока — 49 (57,6%), артериально-венозным — 18 (21,2%) сосудистых новообразований.

Сосудистые опухоли, имеющие питающий сосуд артериального типа, имели самые высокие показатели пиковой систолической скорости, в отличие от гемангиом с артериально-венозным и венозным типом кровотока. Индекс периферического сопротивления (PI), отражающий состояние сопротивления кровотоку, был максимально высоким у гемангиом с артериальным типом кровотока, достоверно отличаясь от аналогичного

показателя при венозном и артериально-венозном типе кровотока. Значимо высокие показатели систолической и диастолической скорости кровотока поверхностных гемангиом отмечены при артериальном и артериально-венозном типе кровотока (рис. 1).

В соответствии с задачами исследования следующий этап заключался в создании алгоритма отбора пациентов для лазерной терапии на аппарате Nd:YAP /КТП Q-Sw 1079/540. Проникновение излучения Nd:YAP /КТП Q-Sw 1079/540 нм в кровесодержащую ткань по данным Е.А. Шахно (2012) достигает до 0,8 см глубины, что явилось основанием для строго отбора пациентов. На основании проведенного клиничко-инструментального исследования инфантильных гемангиом создан алгоритм отбора пациентов на лазерное лечение на аппарате Nd:YAP /КТП Q-Sw с длинами волн 1079/540 нм, включающий 5 этапов:

- 1) исключение периорбитальной локализации гемангиомы;
- 2) показатели эритемометрии от 180 у.е. до 450 у.е.;
- 3) площадь поражения 1—10 см²;
- 4) глубина локализации менее 1,0 см;
- 5) диаметр питающего сосуда менее 0,15 см.

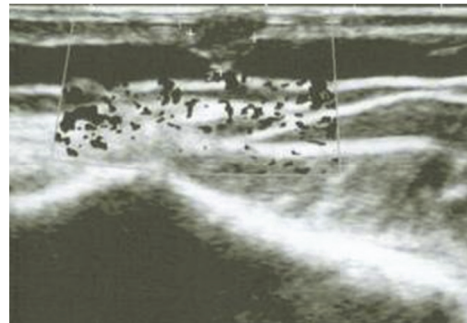
На основании данного отбора из исследуемой группы, состоящей из 122 пациентов с 132 гемангиомами, для лечения лазерным излучением аппаратом Nd:YAP/КТП Q-switched1079/540 был

исключен на первом этапе пациент с локализацией гемангиомы в периорбитальной области; на втором этапе исключены гемангиомы, у которых визуально определялся голубой цвет опухоли и показатели эритемометрии были зарегистрированы от 125 до 179 условных единиц — 8 гемангиом (6,1%); на третьем этапе после клинической оценки площади инфантильной гемангиомы из исследования выбыл 1 пациент с опухолью с размерами площади более 10 см², два новообразования также выбыли из исследования (1,5%), т.к. имели размеры менее 1 см² и требовали динамического наблюдения; на четвертом этапе после проведения ультразвукового исследования опухоли и определения глубины ее расположения (локализация опухоли глубже 1 см) 2 пациента с локализацией опухоли в подкожной жировой клетчатке были исключены из исследования. Группа пациентов, не включенных в лечение, составила 13 человек с 13 гемангиомами (10,66%), 10 глубоких и 3 поверхностных.

Таким образом, согласно критериям отбора на лазерную терапию были отобраны 109 детей, имеющих в сумме 119 гемангиом. Из них 38 опухолей были комбинированного типа, т.к. глубина новообразований была более 0,5 см, которым был рекомендован длинный курс лазерного лечения, состоявший из 6—10 процедур. Короткий курс лазеротерапии получили 81 новообразование с поверхностной формой гемангиомы.



А)



Б)

Рис. 1. А) Комбинированная инфантильная гемангиома правой лопаточной области, $S = 0,5 \text{ см}^2$, показатель эритемометрии 310 у.е.
Б) При ультразвуковом исследовании глубина 0,36 см, питающий сосуд с венозным спектром кровотока, диаметр 0,05 см

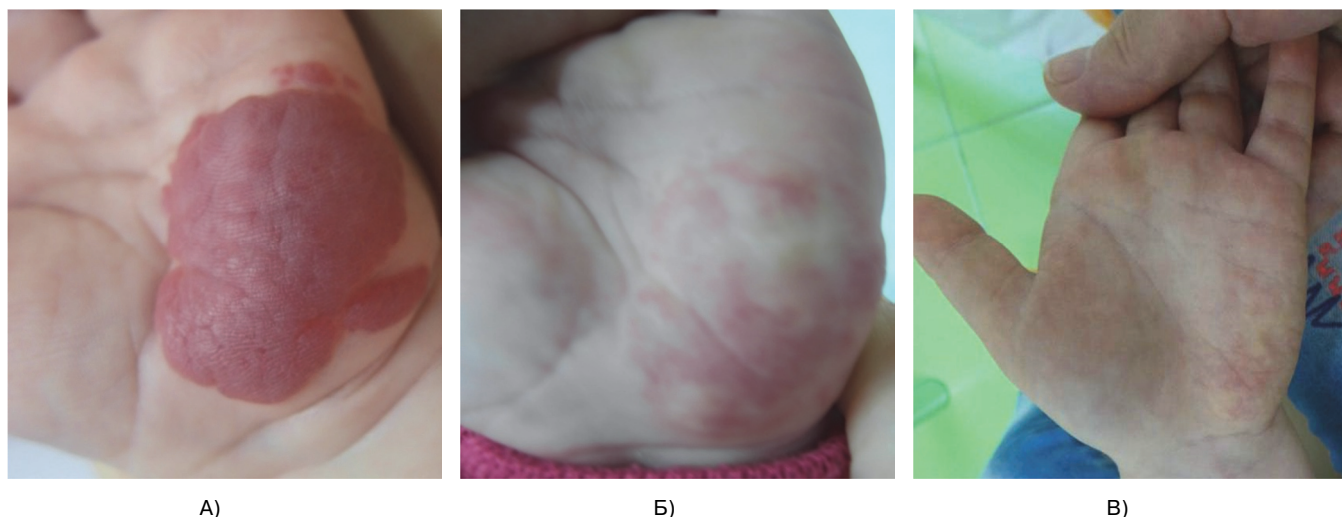


Рис. 2. А) Девочка 6 месяцев с комбинированной гемангиомой левой кисти до лечения. Б) После 10 сеансов лазерного лечения. В) Через 12 месяцев после окончания курса лечения

При лечении всех 119 сосудистых опухолей применяли лазерный аппарат Nd:YAP /КТР Q-Sw с насадкой 3 мм, с длинами волн излучения 1079/540 нм. Параметры при использовании насадки 3 мм в режиме 7,07—34,0 Дж/см², с частотой 1—3 Гц, обработка в сканирующем режиме без перекрытия световых пятен, до изменения на более темную окраску опухоли. Первая процедура была одновременно и лечением, и тестом, так как обработка проводилась при минимальной энергии (7,07 Дж/см²). Наш опыт показал, что такого уровня энергии достаточно для обработки гемангиом в области красной каймы губ, наружных половых органов, при обработке кожи ладоней и подошв. Воздействие на кожу волосистой части головы требовало более высокого уровня энергии (34,0 Дж/см²).

При поверхностных гемангиомах проводили короткий курс лазерного лечения в режиме 7,07—14,1 Дж/см², с частотой 1—2 Гц (1—5 процедур), при комбинированных — длинный курс при использовании лазерной энергии 14,1—21,2 Дж/см², с частотой 2—3 Гц, который составлял 6—10 процедур (рис. 2). Подбор лазерной энергии осуществлялся индивидуально. Лечение повторяли с интервалами от 2 до 8 недель. При прогрессивной стадии сосудистой опухоли интервал до следующего сеанса лазерного воздействия составлял

2 недели, что минимизировало возможность возникновения рецидива новообразования. Если опухоль была в стадии стабилизации, лечение проводили с более продолжительным интервалом, который составлял между процедурами от 4 до 6 недель.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клиническим критерием окончания курса терапии явилось уплощение опухоли и изменение окраски кожи до показателя эритемометрии менее 110 условных единиц, что соответствовало значению данного показателя контрольного участка здоровой кожи, определенного в симметричной области при первичном осмотре. После окончания курса лазерного лечения по данным контрольного ультразвукового исследования сосудистое образование и питающие сосуды не визуализировались, в дерме и гиподерме структурные изменения не определялись.

Изменение цвета кожи после лечения до нормального и полное выравнивание с окружающими тканями отмечалось у всех детей (81 чел.) с поверхностными гемангиомами. После лазерного лечения 38 комбинированных гемангиом в 92,1% случаев отмечено снижение интенсивности окраски до нормального цвета кожи, в 7,9% случаев наблюдалось побледнение гемангиомы.

При этом полное выравнивание с окружающими тканями поверхности опухоли после лазерного лечения отмечено также в 92,1% случаев, частичное уплощение в 7,9% случаев.

Оценка эффективности лазерного лечения с помощью неинвазивных методов исследования служили сравнительная эритемометрия до и после курса и в сравнении с контрольным участком здоровой кожи. Средние показатели эритемометрии вне зависимости от клинического вида опухоли после лечения не имели значимых различий ни между собой, ни в сравнении с контрольным участком кожи, что свидетельствует о хорошем косметическом эффекте терапии в целом.

В целом, отсутствие значимых различий показателей эритемометрии поверхностных и комбинированных гемангиом после лечения в сравнении со значениями контрольного участка кожи подтверждает адекватность выбранных режимов терапии и наличие хорошего косметического эффекта вне зависимости от локализации опухоли.

При ультразвуковом исследовании всех поверхностно расположенных гемангиом после курса лазерного лечения сосудистое образование и кровотоки не визуализировались, структура дермы и гиподермы не имела структурных изменений при исследовании 81 гемангиомы, т.е.

в 100% случаев. При ультразвуковом исследовании 38 комбинированных гемангиом в 3 (7,9%) образованиях были выявлены эхо-признаки инволютивной стадии: уменьшение глубины опухоли в 2 раза, значительное обеднение кровотока, остальные 35 (92,1%) комбинированных гемангиом не визуализировались, кровотоки не определялись, отсутствовали структурные изменения дермы и гиподермы.

Эстетический критерий эффективности был немаловажен с точки зрения родителей и включал как мнение врача, так и удовлетворенность родителей лечением. При объективной оценке эстетического результата нами использованы опросник SSQ, отражающий удовлетворенность пациентов результатами, при этом все респонденты (родители) отметили, что их ожидания от лечения оправдались: 97,2% родителей оценили терапевтический эффект как «очень хороший результат» и 2,8% — «хороший результат» после курса лазерного лечения. Ни один из респондентов не дал отрицательную оценку результатам как «отчасти» или «без изменений». Оценка результатов лечения по шкале GAIS составила 2,9 балла (рис. 3). Эстетическая оценка результатов лечения родителями показала полностью совпадающие с врачебной оценкой результаты.

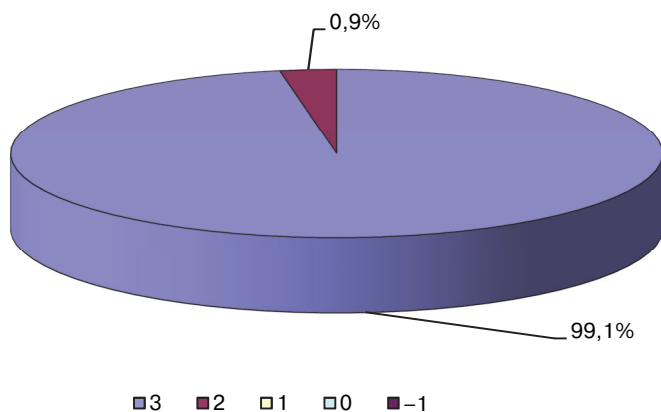


Рис. 3. Оценка результата врачом по шкале GAIS после курса лазерного лечения

ВЫВОДЫ

1. Инфантильные гемангиомы вне зависимости от гендерной принадлежности чаще единичные, поверхностные, появляются в течение первого месяца после рождения (70,5%), с преимущественным поражением головы и туловища; поверхностные гемангиомы красного цвета (100%), с ровной поверхностью (70,2%), четкими границами (64,3%), площадью поражения не более 10 см (96,4%); комбинированные красного цвета (100%), с бугристой поверхностью (92,1%), нечеткими границами (76,3%); глубокие — голубого цвета (80%), бугристой поверхностью (80%), нечеткими границами (90%); рост любой формы гемангиомы в течение первого года жизни наблюдался более чем в 90% случаев; более 95% опухолей диагностированы в стадии прогрессии.

2. Показатели эритемометрии у детей с поверхностными и комбинированными инфантильными гемангиомами значимо не различались при любой форме и локализации сосудистой опухоли; максимальные значения индекса эритемы получены при артериальном типе кровотока, при смешанном типе кровотока преобладал венозный компонент; по данным ультразвукового исследования чаще имели место поверхностные опухоли с наличием питающего сосуда в 64% случаев, с преобладанием венозного кровотока (57,6%) и диаметром не более 0,15 см (77,6%); комбинированные и глубокие гемангиомы имели значимо низкую пиковую систолическую скорость и индекс периферического сопротивления.

3. Разработан алгоритм отбора пациентов для лазерного лечения на аппарате Nd:YAP/KTPQ-Sw 1079/540 нм, включающий показатели эритемометрии, площадь поражения, глубину локализации, диаметр питающего сосуда и исключение опасных анатомических локализаций; при поверхностных гемангиомах использовали короткий курс (1—5 сеансов) лазерного лечения, при комбинированных — длинный курс (6—10 сеансов).

4. Клиническая и эстетическая эффективность лазерной терапии подтверждалась возвра-

щением нормальной окраски кожи, выравниванием тканей в 100% при поверхностных гемангиомах, и более чем в 92% при комбинированных опухолях; 97,2% родителей оценили терапевтический эффект как «очень хороший результат», средний балл шкале GAIS составил 2,98 балла.

Показатели эритемометрии после лечения вне зависимости от локализации опухоли и клинической формы не имели различий с контрольным участком здоровой кожи; ультразвуковое исследование показало отсутствие кровотока, структура дермы и гиподермы без изменений в 100% случаев при поверхностных гемангиомах и в 92,1% при комбинированных формах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Елькин В.Д., Лысов А.Ю.* Практическая дерматология. М.: Практическая медицина, 2014. 480 с.
2. *Шенный О.В., Круглова Л.С.* Младенческая гемангиома: классификация, клиническая картина и методы коррекции // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016. № 3. С. 178—183.
3. *Kwon E.K., Seefeldt M., Drolet B.A.* Infantile Hemangiomas // *Am. J. Clin. Dermatology*. 2013. Vol. 14. № 2. P. 111—123.
4. *Liang M.G., Frieden I.J.* Infantile and congenital hemangiomas // *Semin. Pediatr. Surg.* 2014. Vol. 23. № 4. P. 162—167.
5. *Socher J.A., de SáMarchi M.F., Rickli J.C.* Subcutaneous Cavernous Hemangioma in the Nasal Dorsum: Report of Case Treated with Endoscopic Rhinoplasty // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 213—216.
6. *Бережнова С.Г.* Основные направления лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации у детей // *Российский офтальмологический журнал*. 2013. Т. 6. № 1. С. 96—102.
7. *Spence-Shishido A.A., Good W.V., Baselga E.* Hemangiomas and the eye // *Clinics in Dermatology*. 2015. Vol. 33 (2). P. 170—182.
8. *Craig L.M., Alster T.S.* Vascular Skin Lesions in Children: A Review of Laser Surgical and Medical Treatments // *Dermatologic Surgery*. 2013. Vol. 39. № 8. P. 1137—1146.
9. *Liu M., Frieden I.J.* Haemangioma: clinical course, complications and management // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 169. № 1. P. 20—30.
10. *Cao Y., Wang F., Jia Q.* One Possible Mechanism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum VEGF Level Changes // *J. Lasers. Med. Sci.* 2014. Vol. 5. № 2. P. 75—81.

11. Коноплицкий Д.В. Классификационный алгоритм лечения гемангиом наружной локализации у детей // Молодой ученый. 2015. 2—6, № 17. С. 618—622.
12. Нурмеева А.Р., Миролубов Л.М., Нурмеев И.Н., Нурмеев Н.Н. Современные технологии в диагностике и лечении гемангиом // Фундаментальные исследования. 2013. № 7. С. 356—359.
13. Чижевская И.Д. Неинвазивный метод лечения врожденных гемангиом челюстно-лицевой области у детей // Педиатрия. Восточная Европа. 2015. № 3. С. 160—166.
14. Gey A., Ezzidine K., Diallo A., Prey S., Dreufus I., Maza A., Mazereeuw-Hautier J., Take A., Leaute-Labreze C. Stay in NICU and infantile haemangioma development // EADV. 2015. Vol. 29. P. 566—573.
15. Keller R.G., Patel K.G. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Infantile Hemangiomas // *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2015. Vol. 23 (3) P. 373—392.
16. Шахно Е.А. Физические основы применения лазеров в медицине. СПб.: НИУ ИТМО, 2012. 129 с.
17. Shen L., Zhou G., Zhao J. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas: a systemic review and meta-analysis // *QJM*. 2015. Vol. 108 (6). P. 473—480.
18. Rosenberg T.L., Richter G.T. Lasers in the Treatment of Vascular Anomalies // *Current Otorhinolaryngology Reports*. 2014. Vol. 2 (4). P. 265.
19. Trelles M. A preliminary report on the LINLINE multiple wavelength laser platform // *Instituto Medic. Vilaforuny, Cambrils, Tarragona*. 2012. E-43850.

Поступила 01.05.2018
Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-191-208

OBJECTIVE METHOD SELECTION OF CHILDREN WITH INFANTILE HEMANGIOMAS FOR TREATMENT BY LASER RADIATION AND EVALUATION OF EFFECTIVENESS

T.V. Trapeznikova¹, T.P. Pisklakova², V.O. Gubina¹

¹Southern Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Southern Ural State University, National research university, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Infantile hemangiomas, the most common neonatal tumors, are characterized by rapid proliferation which induces various complications.

The goal of the study is to develop an algorithm for selection of patients for the treatment of with laser radiation the basis of study characteristics of the infantile hemangiomas with the help non-invasive methods and evaluation of effectiveness carried out by the therapy.

Materials and methods. A prospective study of 122 children with infantile hemangiomas aged 1 to 24 months was performed, including assessment of hemangiomas clinical picture, distribution of hemangiomas according to their localization and size, erythemometry and ultrasound scanning. Superficial hemangiomas were detected by Doppler ultrasound in 84 patients (63.6%), combined ones — in 38 patients (28.8%). Findings of hemangioma erythemometry before the course of treatment ranged from 180 to 450 standard units.

Results. In 122 children 132 vascular tumors were detected. An algorithm for selection of patients for infantile hemangioma treatment was developed taking into account objective non-invasive methods of ultrasound and skin erythemometry. 2 patients clinical follow-up is recommended, 10 patient is sent for further surgical treatment. The course of treatment is short (1—5 sessions) for 81 patients with superficial hemangiomas. The course of treatment is long (6—10 sessions) for 81 patients with combined hemangiomas Nd:YAP/KTP Q-Sw laser with 3 mm nozzle, radiation wavelength 1079/540 nm was used. Ultrasound examination of all superficially located hemangiomas after the course of laser therapy didn't show vascular formation and blood flow, the structure of the dermis and hypoderm did not have structural changes in the study. Erythemometry values after treatment to fit the values of the control skin area and 110 — 85 standard units are decreased.

Conclusion. An algorithm for selecting patients for Nd: YAP / KTPQ-Sw 1079/540 nm laser treatment was developed including erythemometry, involvement area, depth of involvement, feeding vessel diameter and exclusion of dangerous anatomical localizations.

Key words: infantile hemangioma; laser treatment

Correspondence Author:

Trapeznikova Tatiana Valerievna, Assistant of the Department of Plastic Surgery South Ural State Medical University of Southern Ural State Medical University, E-mail: tayana_tr@mail.ru

Hemangiomas of the skin are the most common type of congenital vascular pathology which occurs in 1—3% of the population [1, 2] and are one of the most common causes of patients' referrals to a dermatologist. Hemangioma (synonym: angiomatous nevus) is a benign tumor arising from the blood vessels. The modern concept of hemangioma genesis suggests that angiogenesis abnormalities result in uncontrolled proliferation of vascular elements [3]. Vascular skin tumors occur in 2—3% of newborns and in 10% of children they appear during the first year of life [4]. Particular attention is paid to the localization of hemangiomas in anatomically dangerous periorbital, perianal, parotid, mucosal areas, as it is likely to indicate a possible adverse and/or complicated prognosis of the disease and the need for active management of these patients [5—7]. In addition to rapid growth, infantile hemangiomas (IHs) can ulcerate, bleed and become infected [8, 9], especially in areas of increased traumatization (back, limbs, lips). Periorbital hemangioma may cause visual impairment: optic nerve obstruction and corneal deformity. Spontaneously regressing hemangiomas often leave atrophic skin changes, telangiectasias and deforming scars [10]. In addition, there is still no consensus among specialists on the strategy of IHs managing [11—14].

Until recently, the main IHs treatment methods were cryodestruction, electrocoagulation, surgical resection, which often left rough skin scars and resulted in poor aesthetic outcomes. The invention of laser systems, such as Nd: YAP / KTP Q-Sw, working on the principle of selective photothermolysis, with selective exposure to blood vessels of hemangioma without skin damaging, resulted in new perspectives of laser utilization in the management of skin vascular neoplasms [16—19].

The high prevalence of skin IHs, the need for thorough selection of children for laser management, the possibility of differentiated choice of management

depending on the tumor size, localization, the severity of erythema, and the ultrasound data determine the relevance of this study.

The purpose of the study was to develop an algorithm of patients selection for Nd: YAP / KTP Q-Sw laser treatment based on the clinical evaluation and instrumental characteristics of infantile hemangiomas, followed by assessment of the therapy outcomes.

The study was carried out in the of laser cosmetology clinic LINLINE and in the of Plastic Surgery and Cosmetology Department of the Federal Budget State educational institution of higher education South Ural state medical university of the Ministry of Health of Russia in 2012—2016. An open, prospective, nonrandomized study of clinical, instrumental features of infantile skin hemangiomas in children aged 1—24 months was performed. Taking into account the inclusion and exclusion criteria 122 children aged 1 to 24 months girls were examined: 22 (18%) boys and 100 (82%). The average age of children was 6.3 ± 0.3 months. The ethical committee of the South Ural state medical university approved the study organization (protocols No 11 of November 9, 2013 and No 10 of December 21, 2017).

To achieve the goal and to solve the tasks, clinical, anamnestic, instrumental and statistical research methods were used.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out in the clinic of laser cosmetology LINLINE and on the basis of the Department of Plastic Surgery and Cosmetology of the State Pediatric University of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia in 2012—2016. An open, prospective, nonrandomized study of clinical, instrumental features of infantile hemangiomas in children aged 1—24 months was performed. The average age of children was 6.3 ± 0.3 months, including 22 (18%) boys, and 100 girls (82%) girls, taking into account the inclu-

sion and exclusion criteria for 122 children aged 1—24 months. Informed consent was obtained to participate in the research and processing of personal data from parents and guardians of children in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — 2013). The organization of the study was approved by the ethical committee of the Federal State Educational Establishment of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocols No. 11 of 09.11.2013 and No. 10 of December 21, 2017).

To assess the anamnestic features, peri- and intranatal history of children, we developed a diagnostic map and a special protocol for patient examination.

According to the data of the questionnaire, the mothers (over 35 years old) of children with IHs (13.1%) were enrolled to the group “late pregnancy”. When assessing heredity hemangiomas in the close relatives were revealed in the same percentage (13.1%). Anemia (5.7%), chronic somatic pathology (4.9%), severe allergy in anamnesis (1.6%) were less frequently recorded in mothers during pregnancy. 4.9% of the interviewed mothers had a bad habit such as smoking. Analysis of perinatal risk factors of IH development showed the presence of chronic fetoplacental insufficiency in 4.9% of pregnancies, the low birth weight of the child (less than 2 kg) was noted in 0.8% of cases. More than 20% of children were prematurely born. Low scores on the Apgar scale at birth were determined in 15.6%.

Clinical examination of children with IHs included assessment of the vascular neoplasms number, color, boundaries, tumor surface, area, elevation above the healthy skin surface, pulsation on palpation, anatomical localization. Red and bluish color of the vascular tumor was determined. In the majority of cases superficially located tumors are proved to have a classic red color, while those located more deeply in the subcutaneous adipose tissue have a pale blue color. The indistinct boundaries of vascular formation give evidence of the tumor active growth and the tumor is determined

as rapidly growing (the proliferative phase), in contrast to vascular formations with distinct boundaries which indicate a stable condition of the vascular tumor. The hemangioma area was divided into 3 categories: less than 1 cm², from 1 to 10 cm², more than 10 cm². The surface of the vascular formation was assessed as smooth or bumpy, the latter is a clinical sign of active growth of a vascular tumor. The pulsation on palpation of a vascular tumor may indicate to an active blood supply to the tumor by a large vessel and an arterial blood flow type.

The clinical study yielded more frequent appearance of IH after birth during the first month of life both in boys and girls (in 70.5% of cases).

RESULTS

In 122 children 132 vascular tumors were registered: 100 girls had 110 vascular neoplasms (83.4%), significantly more than in 22 boys — 22 tumors (16.6%).

In the study group 124 (93.9%) red and 8 (6.1%) bluish hemangiomas were registered. Indistinct boundaries indicating to the rapidly growing tumor in the proliferation phase were found in 64 tumors (48.5%). 51.5% of tumors had clear boundaries indicating to a stable state of vascular formation.

Of 132 hemangiomas 44.7% had an area less than 1 cm², 48.5% had from 1 cm² to 10 cm², and 6.8% had more than 10 cm². The height of vascular neoplasms above the surface of healthy skin was 1 mm in 41%, 2 mm — in 50% and 3 mm — in 9%. The presence of pulsation on palpation was recorded in 12 hemangiomas (9.1%).

The anatomical localization of IH was analyzed and the most common sites of involvement were revealed on the head and trunk: of 122 people the vascular tumor in the head region was recorded in 51 cases (38.6%), mainly in the scalp and peripheral part of the face. Truncal hemangiomas were found in 41.7% of cases, mostly on the anterior surface (50.9%). The upper and lower extremities were less and equally affected. In boys there were no significant differences in frequency and predominant localization.

It is very important to take into account the localization of tumors in anatomically dangerous areas on the mucous membranes, in sites of increased traumatization. Among the examined patients, anatomically dangerous hemangiomas were found in 17 children: 6 (35.2%) in the central part of the face, 2 (11.7%) in the lumbar region, 6 (35, 2%) in the anogenital region, 3 (17.6%) on the hand. The likelihood of a severe or complicated course of hemangioma can be caused by the combination of the following prognostically unfavorable signs: identification of a tumor at birth, rapid growth of hemangioma during the first month of a child's life, a well-defined pulsation in hemangioma on palpation indicating to the presence of a feeding vessel with a large diameter in the arterial blood flow that contributes to a rapid growth; hemangioma over 2 mm height and the large area of the hemangioma (more than 10 cm).

Clinical forms of IHs were verified according to ICD-10 and the classification proposed by Yu.F. Isakov and Yu.A. Tikhonov (1974): simple (superficial), cavernous (deep), and combined.

Among all clinical types of hemangioma identified in our study the most common were superficial vascular tumors ($n = 84$ (63.6%)). Both superficial and combined types of vascular tumors were equally identified in boys ($n = 9$ (40.9%)). Of 110 vascular tumors in girls superficial (68.1%) and combined (26.4%) types, rarely a deep form (5.5%) were more often identified.

Eighty four superficial hemangiomas had red color (100%), a smooth surface (70.2% of cases), well-outlined borders (64.3% of cases), the tumor elevation above the surface of the healthy skin did not exceed 2 mm, the tumor area was no more than 10 cm² in 96.4% of cases. The growth of superficial hemangiomas during the first month after the appearance was observed in 97.6% of cases.

Red color of the tumor (100%), a bumpy surface (92.1% of cases), indistinct borders (76.3% of cases), the tumor height did not exceed 2 mm, the involvement area was up to 10 cm (50% of cases) were more often observed in cases with combined

as well as superficial hemangiomas. The growth of combined hemangiomas during the first month after the appearance was observed in 94.7% of cases.

Deep hemangiomas had a bluish color (80%), a bumpy surface (80%), indistinct borders (90%), 4—6 mm above the skin surface height, more than 10 cm² area. The growth of hemangioma within the first month after the appearance occurred in more than 90% of patients.

The study of children phototype in case of IHs showed the prevalence of the second type of photosensitivity (T. Fitzpatrick), the most common in the European population.

During the second stage of the study an instrumental evaluation of neoplasms was carried out, which included erythemometry and ultrasound scanning of the vascular tumor.

To give an objective assessment of hemangiomas, erythemometry of both hemangioma and a vascular tumor-free area of healthy skin in the symmetrical portion was carried out. The mean values of erythemometry didn't differ significantly in various parts of the body, the highest index was registered in the anogenital region (335.2 ± 12.3 conventional units), slightly lower in the central region of the face (331.1 ± 15.5 c.u.), on the trunk (322.4 ± 16.3 c.u.), the minimum — in the lumbar region (302.8 ± 15.8 c.u.). The maximum erythemometry values in case of a deep hemangioma are identified on the peripheral part of the face, the minimum values are on the extremities and trunk.

A number of significant differences in the values of erythemometry due to the type of blood supply to the vascular tumor were identified. The maximum values were obtained in patients with arterial blood flow type which had significant differences with all compared groups. Venous and arterial-venous types showed almost identical values, the absence of differences between these groups indicates the predominance of the venous blood flow over the arterial one. In cases without a feeding vessel, minimal erythemometry values were revealed, which had significant differences with all compared groups.

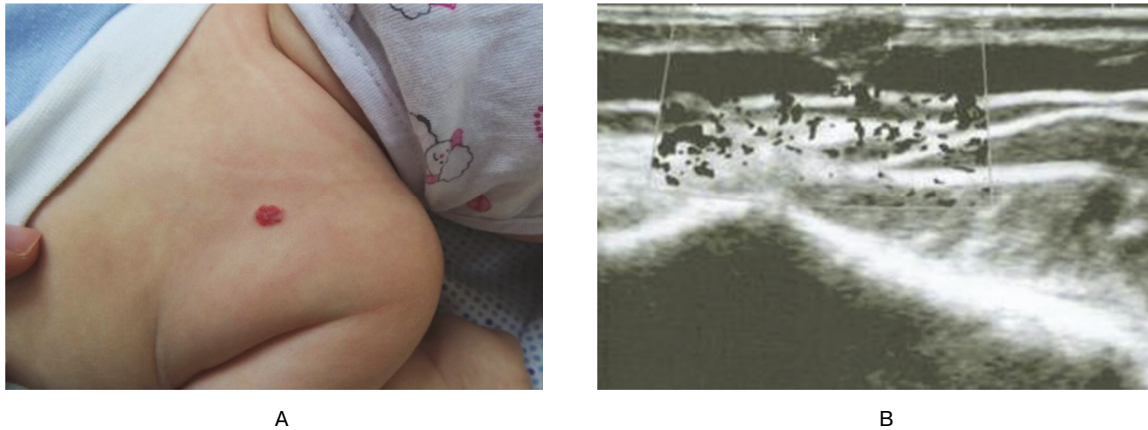


Fig. 1. (A) 1 — month-old boy with combined hemangioma of him right scapular area $S = 0,5 \text{ cm}^2$, 385 conventional units of erythemometry. (B) By means of ultrasound (5—20 MGz) deepness of tumor 0,36 cm; feeding vessel of venous bloodflow type, diameter of vessel 0,05 cm

Of 132 IHs the diagnosis of proliferative phase was made in 127 (96.2%) cases; the phase of stabilization in 5 (3.8%) cases characterized by cessation of tumor area and volume growth, the appearance of areas with pale vascular pattern, absence of hemangiomas in involution phase. The proliferative phase is marked by the highest value of erythema due to the activation of angiogenesis processes. These values are significantly different from those in stabilization phase.

Of 84 superficial hemangiomas diagnosis of proliferative phase was made in 80 (95.2%) of cases; the phase of stabilization in 4 (4.8%). The highest erythema value 333.7 ± 6.18 c.u. was determined in the progressing phase, the lower indices were — 217.7 ± 8.3 c.u. in the phase of stabilization. Combined hemangiomas were identified only in the proliferative phase, the erythema value was 324.3 ± 9.6 c.u. In deep tumors the erythema index in the proliferative phase has a maximum value of 312.5 ± 8.9 , and value of 125.1 ± 3.2 is lower in the stabilization phase indicating the significant value differences.

Ultrasound scanning of infantile skin hemangiomas was carried out in B-mode to determine the depth, volume, characteristics of the tumor structure, the relationship with the surrounding tissues. In the CDI mode bloodflow within the neoplasm, its direction and character, the projection and diameter

of the feeding vessels were evaluated. In 132 examined tumors ultrasound confirmed the presence of a feeding vessel in 85 (64.4%) hemangiomas, its absence in 47 (35.6%) cases. A feeding vessel up to 0.05 cm in diameter was revealed in 16 vascular tumors (18.9% of cases), the vessel diameter ranged from 0.05 cm to 0.15 cm — in 66 (77.6%), the feeding vessel more than 0,15 cm — in 3 neoplasms (3.5%). The feeding vessel with arterial type of blood flow was revealed in 18 (21,2%) vascular tumors, venous type of blood flow — in 49 (57.6%), arteriovenous — in 18 (21.2%) vascular neoplasms.

Vascular tumors with a feeding vessel of arterial type had the highest peak systolic velocity in contrast to hemangiomas with arteriovenous and venous blood flow. The index of peripheral resistance (RI) reflecting the state of resistance to the blood flow was the highest in hemangiomas with arterial blood flow, indicating the significant differences from the indices of venous and arteriovenous blood flow types. High indices of systolic and diastolic blood flow velocity in superficial hemangiomas were registered in the arterial and arteriovenous type of blood flow (Fig. 1).

According to the objectives of the study, the next step was to create an algorithm for selecting patients for Nd: YAP / KTP Q-Sw 1079/540 laser therapy. According to E.A. Shakhno (2012) Nd: YAP / KTP Q-Sw 1079/540 nm laser penetration

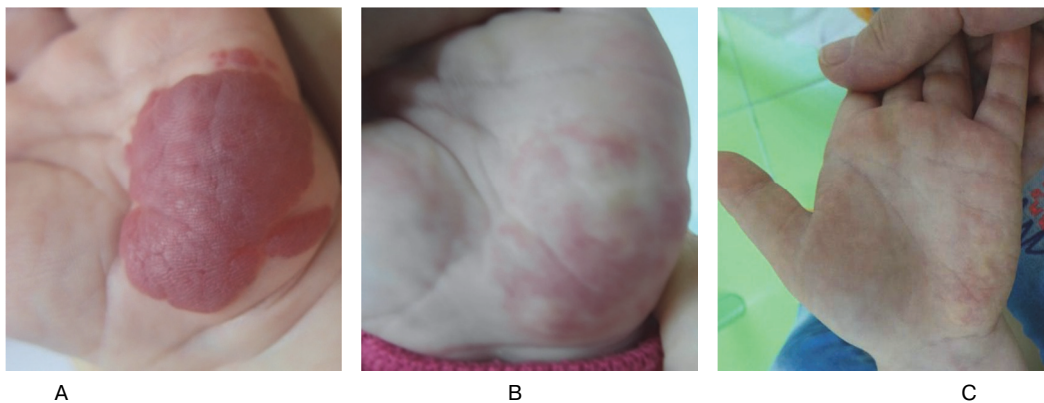


Fig. 2. (A) 6 — month-old girl with combined hemangioma on her left hand before laser therapy. (B) After 10 sessions laser therapy. (C) After 12 months a course of therapy

into blood-containing tissue reaches depth up to 0.8 cm, thus it became the criterion for strict selection of patients. According to the clinical instrumental study of IHs, a patient selection algorithm for Nd: YAP / KTP Q-Sw laser treatment with wavelengths of 1079/540 nm was developed based on 5 criteria:

- 1) exclusion of periorbital localization of hemangioma;
- 2) erythemometry values from 180 up to 450 c.u.;
- 3) the area of the involvement is 1—10 cm²;
- 4) depth of localization less than 1.0 cm;
- 5) the feeding vessel diameter less than 0.15 cm.

The study group enrolled 122 patients with 132 hemangiomas for Nd: YAP/KTP Q-switched 1079/540 laser treatment. According to the selection criteria, a patient with periorbital hemangioma (the first criterion) was excluded; 8 (6.1%) patients with visually evident blue color of the tumor and erythemometry values ranged from 125 to 179 c.u. (the second criterion) were also excluded. Some patients didn't meet the third criterion. Clinical evaluation revealed the area of infantile hemangioma to be larger than 10 cm² in one patient, who was excluded; two neoplasms (1.5%) also dropped out of the study, because their size was less than 1 cm² and required dynamic observation. Two patients with the localization of the tumor in subcutaneous fat tissue were excluded from the study (the fourth

criterion) after ultrasound scanning of the tumor and measurement of its depth (tumor localization deeper than 1 cm). Thirteen patients with 13 hemangiomas (10.66%), 10 deep and 3 superficial, were excluded from the study group.

Thus, according to the selection criteria for laser therapy, 109 children with a total of 119 hemangiomas were selected. Thirty eight tumors were of a combined type because the depth of the involvement was more than 0.5 cm. A long course of 6—10 laser sessions was recommended to such patients. Eighty one superficial hemangiomas were exposed to a short course of laser therapy.

Nd:YAP/KTP Q-Sw laser with 3 mm nozzle, radiation wavelength 1079/540 nm was used to treat 119 vascular tumors. Parameters of laser with 3 mm nozzle are the following: energy density 7,07—63,7 J/cm² with a pulse frequency of 1—3 Hz, treatment in a scanning mode without overlapping of light spots till the appearance of a darker color of the tumor. The first procedure was both a treatment and a test, since the treatment was performed by a laser with the minimum energy density (7.07 J/cm²). Our experience has shown that such level of energy density is sufficient for hemangioma treatment in the region of the vermilion border, external genital organs, the skin on the palms and soles. Exposure to the skin of the scalp required higher energy density (34.0 J/cm²).

To treat superficial hemangiomas patients underwent a short course of laser exposure with the energy density of 7.07—14.1 J/cm², a pulse frequency of 1—2 Hz (1—5 sessions), for combined hemangiomas they underwent a long course with laser energy density of 14.1—21.2 J/cm², a pulse frequency of 2—3 Hz, 6—10 sessions (Fig. 2). Selection of laser energy density was carried out individually. Treatment was repeated at intervals from 2 to 8 weeks. In proliferation phase of the vascular tumor the interval between sessions was 2 weeks to minimize a tumor recurrence. If the tumor was in the stabilization phase an interval between sessions was longer, from 4 to 6 weeks.

DISCUSSION

To complete the course of therapy the following clinical criteria were manifested: a tumor flattening and erythemometry values to less than 110 c.u., which corresponded to the normal skin value in the control area fixed symmetrically during the primary examination. According to after treatment ultrasound data the vascular involvement and feeding vessels were not visualized, the dermis and hypodermis structure was without structural changes.

After treatment changes such as normal skin color and complete alignment of the tumor surface with surrounding tissues were noted in all children (81 patients) with superficial hemangiomas. After laser treatment of 38 combined hemangiomas an intensive skin color faded to a normal in 92.1% of cases, and hemangiomas turned pale in 7.9% of cases. At the same time complete alignment of the tumor surface with surrounding tissues was also noted in 92.1% of cases, and partial flattening in 7.9% of cases after laser treatment.

Comparative erythemometry before and after the sessions and comparison with the control area of healthy skin were instrumental criteria for evaluating the effectiveness of laser treatment. The mean erythemometry indices irrespective of the clinical

type of the tumor after treatment did not differ significantly from each other, nor in comparison with the control area of the skin and indicate a good cosmetic effect of the therapy in general.

The absence of significant differences in erythemometry values of superficial and combined hemangiomas after treatment in comparison with the values of the control skin area confirms the adequate selection of therapy modes and a good cosmetic effect regardless of the tumor localization.

Ultrasound examination of all superficially located hemangiomas after the course of laser therapy didn't show vascular formation and blood flow, the structure of the dermis and hypoderm did not have structural changes in the study of 81 hemangiomas, i.e. in 100% of cases. Ultrasound scanning of 38 combined hemangiomas revealed echo signs of involution phase: 2-fold reduction of the tumor depth, a significant reduction of the blood flow in 3 (7.9%) formations, the remaining 35 (92.1%) combined hemangiomas were not visualized, the blood flow was not determined, the structural changes in the dermis and hypodermis were absent.

Parents stated that the aesthetic criterion of effectiveness was important and included both the medical professional's opinion and parent satisfaction with treatment. To evaluate the aesthetic outcome objectively the Social Support Questionnaire (SSQ) questionnaire was used, which reflects patient satisfaction with the results of therapy. All respondents (parents) noted that therapy results justified their expectations: after the course of laser treatment 97.2% of parents evaluated the therapeutic effect as "Very Much Improved" and 2.8% — as "Much Improved". No negative evaluation marks of the treatment results as "Improved partially" or "No change" were given by respondents. The assessment of treatment outcomes showed the scores 2.9. on the Global Aesthetic Scale (GAIS) (Fig. 3). The assessment of aesthetic outcome of the treatment showed fully coincident opinions of parents and medical specialists.

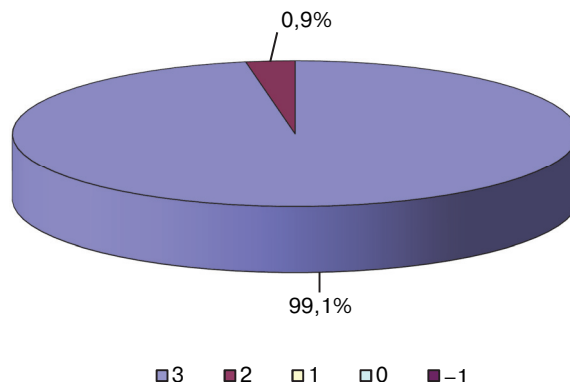


Fig. 3. The assessment of results by doctor on the Global Aesthetic Scale (GAIS) after a course of the laser treatment

CONCLUSIONS

Infantile hemangiomas, regardless of gender, are often single, superficial, appear within the first month after birth (70.5%), with a predominant involvement of the head and trunk; superficial hemangiomas are of red color (100%), with a smooth surface (70.2%), clear boundaries (64.3%), an area of involvement of not more than 10 cm² (96.4%); combined IHs are of red color (100%), with a bumpy surface (92.1%), unclear boundaries (76.3%); deep IHs — blue (80%), bumpy surface (80%), unclear boundaries (90%); the growth of any form of hemangioma during the first year of life was observed in more than 90% of cases; more than 95% of tumors are diagnosed in the proliferation phase.

Erythemometry values in children with superficial and combined IHs did not differ significantly with any form and localization of the vascular tumor. The maximum erythema index was obtained in the arterial type of blood flow; with a mixed type of blood flow the venous component predominated. Ultrasound more often revealed superficial tumors with a feeding vessel in 64% of cases, with predominance of venous blood flow (57.6%) and diameter not exceeding 0.15 cm (77.6%); combined and deep hemangiomas had significantly low peak systolic velocity and an index of peripheral resistance.

An algorithm for selecting patients for Nd:YAP / KTPQ-Sw 1079/540 nm laser treatment was developed including erythemometry, involvement area, depth of involvement, feeding vessel diameter

and exclusion of dangerous anatomical localizations. A short course (1—5 sessions) of laser treatment was used for superficial hemangiomas, and a long course (6—10 sessions) for combined ones.

Clinical and aesthetic efficacy of laser therapy was confirmed by manifestation of normal skin coloring, the alignment of tissues in 100% of superficial hemangiomas, and in more than 92% of combined tumors. Parents (97.2%) evaluated the therapeutic effect as “Very Much Improved”, the average GAIS score was 2.98. After treatment values of erythemometry, regardless of the tumor location and the clinical form did not differ from the control area of healthy skin. Ultrasound showed no blood flow, unchanged dermis and hypodermis structure in 100% of cases of superficial hemangiomas and in 92.1% in combined forms.

REFERENCES

1. El'kin V.D., Mitrjukovskij L.S., Lysov A.Ju. *Prakticheskaja dermatoonkologija* [Practical dermatooncology] M.: *Prakticheskaja medicina*, 2014. p. 480. (In Russ.).
2. Sheptij O.V., Kruglova L.S. *Mladencheskaja gemangioma: klassifikacija, klinicheskaja kartina i metody korekcii* [Infantile hemangioma: current classification, clinical picture and effective methods of therapy]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej* [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases]. 2016. No. 3. P. 178—183.
3. Kwon E.K., Seefeldt M., Drolet B.A. Infantile Hemangiomas. *Am. J. Clin. Dermatology*. 2013. Vol. 14. № 2. P. 111—123.
4. Liang M.G., Frieden I.J. Infantile and congenital hemangiomas. *Seminar. Pediatr. Surg.* 2014. Vol. 23. № 4. P. 162—167.

5. Socher J.A., M.F. de SáMarchi, Rickli J.C. Subcutaneous Cavernous Hemangioma in the Nasal Dorsum: Report of Case Treated with Endoscopic Rhinoplasty. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 213—216.
6. Berezhnova S.G. Osnovnye napravlenija lechenija gemangiom orbital'noj i paraorbital'noj lokalizacii u detej [The main patterns of treatment of orbitally and para-orbitally localized hemangiomas in children]. *Rossijskij oftal'mologičeskij zhurnal* [Russian Ophthalmological Journal]. 2013. No. 6 (1). P. 96—102 (In Russ.).
7. Spence-Shishido A.A., Good W.V., Baselga E. Hemangiomas and the eye. *Clinics in Dermatology*. 2015. Vol. 33 (2). P. 170—182.
8. Craig L.M., Alster T.S. Vascular Skin Lesions in Children: A Review of Laser Surgical and Medical Treatments. *Dermatologic Surgery*. 2013. Vol. 39. № 8. P. 1137—1146.
9. Liu M., Frieden I.J. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 169. № 1. P. 20—30.
10. Cao Y., Wang F., Jia Q. One Possible Mechanism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum VEGF Level Changes. *J. Lasers. Med. Sci.* 2014. Vol. 5. № 2. P. 75—81.
11. Konoplickij D.V. Klassifikacionnyj algoritm lechenija gemangiom naruzhnoj lokalizacii u detej [Classification algorithm treatment of hemangiomas at children external of containment]. *Molodij vchenij* [Young Scientist]. 2015. No. 2—6 (17). P. 618—622. (In Russ.).
12. Nurmeeva A.R., Mirolyubov A.L., Nurmeev I.N., Mirolyubov L.M., Nurmeev N.N. [Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii gemangiom] Fundamental'nye issledovaniya. 2013. No. 7. P. 356—359. (In Russ.).
13. Chizhevskaja I.D. Neinvazivnyj metod lechenija vrozhdennyh gemangiom cheljustno-licevoj oblasti u detej [Non-invasive method of treatment of maxillofacial congenital hemangiomas in children]. *Pediatrija. Vostochnaja Evropa* [Pediatrics. Eastern Europe]. 2015. No. 3. P. 160—166. (In Russ.).
14. Gey A., Ezzidine K., Diallo A., Prey S., Dreufus I., Maza A., Mazereeuw-Hautier J., Take A., Leaute-Labreze C. Stay in NICU and infantile haemangioma development. *EADV*. 2015. Vol. 29. P. 566—573.
15. Keller R.G., Patel K.G. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Infantile Hemangiomas. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015. Vol. 23 (3) P. 373—392.
16. Shahno E.A. Fizicheskie osnovy primeneniya lazerov v medicine. [Physical principles of the applying of lasers in medicine]. SPb.: NIU ITMO, 2012. P. 129 (In Russ.).
17. Shen L., Zhou G., Zhao J. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas: a systemic review and meta-analysis. *QJM*. 2015. Vol. 108 (6). P. 473—480.
18. Rosenberg T.L., Richter G.T. Lasers in the Treatment of Vascular Anomalies. *Current Otorhinolaryngology Reports*. 2014. Vol. 2 (4). P. 265.
19. Trelles M. A preliminary report on the LINLINE multiple wavelength laser platform. *Instituto Medic. Vilaforuny, Cambrils, Tarragona*. 2012. E-43850.

Received 01.05.2018

Accepted 31.05.2018

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-209-217

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ HBD-1 И HBD-2 В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ СЛИЗИСТОЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Н.Д. Рассказова¹, А.И. Алиева², Л.В. Ганковская³,
П.В. Жигалкина^{1,4}, О.А. Свитич^{1,3,4}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

²Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

β -дефенсины играют важную роль в защите плода от инфекции, поэтому экспрессия этих антимикробных пептидов в респираторном тракте у новорожденных имеет особое значение. В связи с этим мы поставили перед собой задачу изучить экспрессию генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках слизистой верхних отделов респираторного тракта у новорожденных с пневмонией, а также у здоровых новорожденных в зависимости от этиологии возбудителя. Также была проведена ассоциация полиморфного маркера $G(-20)A$ в гене *DEFB1* с инфекционной патологией новорожденных (в частности с пневмонией).

Методы: Было проведено исследование микрофлоры и факторов врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у двух групп: новорожденные с ВУП и ВАП. Биологическим материалом послужили соскобы клеток эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей новорожденных и родильниц, а также кровь.

Результаты: Показано, что экспрессия гена HBD-2 увеличивается в 2,3 раза у детей, у которых определяется инфекционный возбудитель, но при этом отсутствуют клинические проявления пневмонии. Также показано достоверное снижение показателя HBD-2 (в 3,2 раза) у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*. Частоты аллелей гена *DEFB1* в группе с внутриутробным инфицированием плода и в группе сравнения были следующими: аллель G — 0,66, 0,79, аллель A — 0,34, 0,21 соответственно. Частоты генотипов исследуемого маркера у матерей в группе ВАП, и группе сравнения были следующими: GG — 0,78, 0,58, 0,58; AA — 0, 0,25, 0; AG — 0,22, 0,17, 0,42 соответственно.

У новорожденных среди аллелей доминировал аллель G (частота была выше 0,73 во всех группах) и генотип GG (частота превышала 0,52).

Вывод: В ходе исследования подтвердилось, что β -дефенсины осуществляют защиту слизистых от инфекционных возбудителей. Полученные результаты указывают на то, что генетический маркер $G(-20)A$ гена *DEFB1* ассоциирован с риском развития ВУИ ребенка.

Ключевые слова: антимикробные пептиды, дефенсины, пневмония новорожденных

Ответственный за переписку:

Свитич Оксана Анатольевна, чл-корр. РАН, д.м.н., Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, 105064, Малый Казенный пер., 5 А, E-mail: svitichoa@yandex.ru.

Для цитирования:

Рассказова Н.Д., Алиева А.И., Ганковская Л.В., Жигалкина П.В., Свитич О.А. Изучение экспрессии генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках слизистой верхних отделов респираторного тракта у новорожденных с пневмонией в зависимости от этиологии возбудителя // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. No 2. С. 209—217. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-209-217.

For citation:

Rasskazova N.D., Alieva A.I., Gankovskaya L.V., Zhigalkina P.V., Svitich O.A. (2018). Study of expression of HBD-1 and HBD-2 genes in epithelial cells of mucous upper airway in newborns with pneumonia depending on the causative agent. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 209—217. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-209-217.

Патология дыхательной системы новорожденных является одной из самых распространенных причин детской смертности. Известно, что в последние годы одной из главных социальных проблем является пневмония новорожденных [1—3]. В 2015 году было зарегистрировано 921 000 случаев смерти детей в возрасте до пяти лет, причиной чего стала именно пневмония [4, 5]. М.Л. Фауон с соавторами показал, что к основным факторам риска развития пневмонии у детей, находящихся на ИВЛ, является инфекция [1, 6]. Также было высказано предположение, что среди факторов, которые могут привести к развитию пневмонии, немаловажное значение играет иммунодефицитное состояние [1, 7, 8].

Известно, что экспрессия β -дефензинов в респираторном тракте имеет особое значение у новорожденных, так как эти пептиды способствуют защите плода от инфекции. Имеются единичные работы по экспрессии гена HBD-1 и HBD-2 в респираторном тракте у детей [9—12].

Известно, что дефенсины осуществляют защиту слизистых от инфекционных возбудителей, при этом HBD-1 конститутивно вырабатывается на уровне слизистой верхних дыхательных путей, а HBD-2 — индуцибельно, т.е. под действием инфекционных патогенов [13—15]. В связи с этим мы поставили перед собой задачу

изучить экспрессию генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках слизистой верхних отделов респираторного тракта у новорожденных с пневмонией в зависимости от этиологии возбудителя, а также у здоровых новорожденных.

R.J. Jurevic с соавторами предположил, что изменения в экспрессии противомикробных пептидов (в частности дефензинов) могут быть связаны с различной восприимчивостью к инфекционным агентам и, как следствие, нарушением процессов врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек [16]. Известно, что HBD-1 в основном экспрессируется конститутивно, и значит, полиморфизмы могут потенциально влиять на фоновый уровень экспрессии [17—18]. Однонуклеотидная замена может изменить эффективность транскрипции и трансляции, так же как изменить аминокислотную последовательность, последующую структуру белка и его функцию. До настоящего времени ассоциация полиморфного маркера $G(-20)A$ в гене *DEFB1* с инфекционной патологией новорожденных (в частности с пневмонией) не исследовалась, поэтому в данном исследовании был выбран полиморфный маркер $G(-20)A$ гена *DEFB1*, расположенный в нетранслируемой области. Предположительно этот SNP может влиять на уровень экспрессии гена дефенсина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено изучение микрофлоры, а также факторов врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных. Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики ДГМУ. От родителей (опекунов) всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Пациенты были разделены на две группы: новорожденные с внутриутробной пневмонией (ВУП) и новорожденные с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП).

Биологическим материалом послужили соскобы клеток эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей новорожденных и родильниц, а также кровь.

Для определения уровня экспрессии генов в группе здоровых новорожденных забор эпителиальных клеток слизистой оболочки производился из верхних дыхательных путей. Образцы хранили при температуре минус 70 °С. Материал эпителиальных клеток в последующем использовался для определения уровня экспрессии интересующих нас генов.

Из клинического материала выделяли ДНК и РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля, используя набор «Ампли ПРАЙМ Рибо-сорб» (Интер Лаб Сервис, РФ) строго в соответствии с протоколом. Концентрацию полученных нуклеиновых кислот и их чистоту оценивали с помощью микроспектрофотометра Nano Drop 2000. Полученная РНК служила матрицей для синтеза кДНК путем проведения реакции обратной транскрипции (ОТ) с использованием фермента ревертазы. Реакцию обратной транскрипции проводили, используя «Набор для про-

ведения реакции обратной транскрипции» (Синтол, РФ) для синтеза первой цепи ДНК на матрице РНК интересующего гена для последующего определения числа копий с помощью ПЦР в реальном времени. Следующим этапом был определен уровень экспрессии исследуемых генов, используя метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Реакцию проводили с использованием «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» и праймеров, синтезированных на фирме «Синтол», РФ. Последовательности праймеров представлены в ранних работах коллектива [20]. Системы для определения экспрессии исследуемых генов были отработаны ранее на кафедре иммунологии МБФ [20]. Реакцию ПЦР-РВ проводили на ПЦР-амплификаторе (ДТ-96, «НПО ДНК-Технология», РФ) в температурно-временном режиме 95,0 °С — 4 мин, (94,0 °С — 20 сек, T_m — 40 сек) 40 циклов. После проведения ПЦР-РВ получали зависимости интенсивности флуоресценции от количества циклов амплификации.

Определение количества копий исследуемых генов производился по калибровочным прямым, ранее разработанным на кафедре иммунологии МБФ [2]. Стандартизация результатов ПЦР-РВ, полученных в процессе исследования, проводили относительно уровня экспрессии гена *β-актина*. Для каждого образца получали значение логарифма числа копий исследуемого гена и числа копий гена *β-актина* для нормировки результатов. Количество копий определяемого гена в дальнейшем пересчитывалось относительно 1 млн копий гена *β-актина*. Для генетических исследований использовали ДНК, на которой непосредственно ставили реакцию ПЦР-РВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У большинства новорожденных были выделены грамотрицательные микроорганизмы (93%), среди которых преобладали энтеробактерии

(79%). Энтеробактерии, в свою очередь, были преимущественно представлены *K. pneumonia* (33%), *E. coli* (24%) и *P. aeruginosa* (22%). Среди грампозитивных возбудителей в основном были выявлены коагулазоотрицательные стафилококки, среди которых преобладали гемолитические *S. epidermidis*, обладающие гемолитическими свойствами (26%). При затяжном течении НП основным возбудителем являлась *Stenotrophomonas maltophilia*. Пневмония, обусловленная *K. pneumoniae*, у большинства имела острое течение. Проявления инфекционного токсикоза были менее выраженными, чем при НП другой этиологии.

У половины новорожденных в периферической крови наблюдался лейкоцитоз и редко сопровождался сдвигом формулы влево и наличием токсической зернистости нейтрофилов, тромбоцитопения отмечалась только у 2 детей. При НП, вызванной *P. aeruginosa*, чаще, чем при других, отмечался геморрагический синдром, который клинически проявлялся в виде легочного кровотечения (у 10 из 35 детей). В 2,5 раза чаще, чем в целом по всей группе, отмечалось развитие пневмоторакса. Именно при этих пневмониях была самая высокая летальность (умерло 10 детей).

У детей пневмония, возбудителем которой являлась *E. coli*, чаще протекала с выраженными проявлениями инфекционного токсикоза, чем в других группах детей. Отмечались значительные воспалительные сдвиги в периферической крови у 5 детей в виде лейкоцитоза (в среднем $45,6 \pm 8,6 \times 10^9$ г/л), токсической зернистости нейтрофилов, повышение уровня С-реактивного белка и анемия. Именно при этих пневмониях осложнения в виде бронхолегочной дисплазии наблюдаются в 3 раза чаще, чем при НП другой этиологии. При данной этиологии пневмоний летальных исходов не было. При НП, вызванных *S. epidermidis*, более чем у двух третей детей наблюдались тяжелые формы и острое течение

(у 12 из 15 детей). Летальность в этой группе составила 20% (умерло 3 детей).

Показано, что экспрессия гена HBD-2 увеличивается в 2,3 раза у детей, у которых определяется инфекционный возбудитель, но при этом отсутствуют клинические проявления пневмонии. Также показано достоверное снижение показателя HBD-2 (в 3,2 раза) у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumonia*. Показатели HBD-1 во всех исследуемых группах менялись недостоверно (рис. 1).

Анализ же частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-20)A* у матерей в исследуемых группах выявил некоторые достоверные различия. Так, частоты аллелей данного маркера в группе с внутриутробным инфицированием плода и в группе сравнения были следующими: аллель *G* — 0,66, 0,79, аллель *A* — 0,34, 0,21 соответственно. Частота аллелей у матерей, у которых родились дети с ВУП, достоверно не отличались от таковых в группе сравнения. Таким образом, аллель *A*, определяемая у матерей, является маркером ВУП.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-20)A* гена *DEFB1* у матерей и у новорожденных во всех исследуемых группах представлены в табл. 1.

Частоты генотипов исследуемого маркера у матерей в группе ВАП, ВУП и группе сравнения были следующими: *GG* — 0,78, 0,58, 0,58; *AA* — 0, 0,25, 0; *AG* — 0,22, 0,17, 0,42 соответственно (рис. 2А). Было выявлено, что риск развития внутриутробного инфицирования плода ассоциирован с генотипом *AA* у матерей, а генотип *AG* является «протективным».

У новорожденных также проводили исследование ассоциации маркера *G(-20)A* гена *DEFB1* с риском развития ВАП и ВУИ. Среди аллелей доминировал аллель *G* (частота была выше 0,73 во всех группах) и генотип *GG* (частота превышала 0,52). Такая же тенденция была определена и у матерей. Однако ассоциаций аллелей и генотипов маркера *G(-20)A* у новорожденных с патологией не было выявлено (табл. 1, рис. 2).

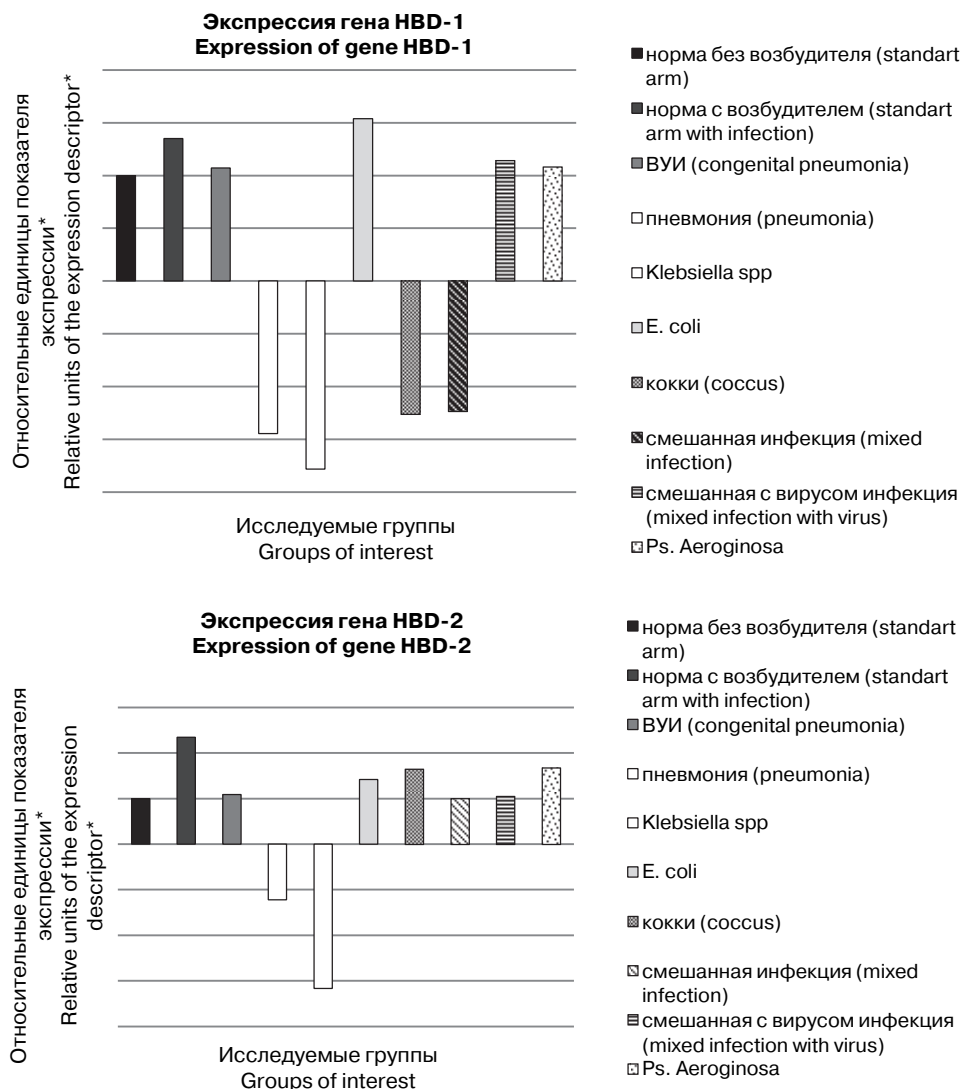


Рис. 1. Экспрессия генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей новорожденных с ВУП и ВАП / **Fig. 1.** Expression of genes HBD-1 and HBD-2 in epithelial cells of the upper airway in newborns with ventilator-associated and congenital pneumonia

Примечание: *показатель в опытной группе относительно показателя в группе сравнения / Note: *descriptor in the experimental group apropos the descriptor in the comparison group

Таблица 1 / Table 1

Распределение аллелей и генотипов маркера G(-20)A гена DEFB1 у матерей и новорожденных в группах с ВУП, с РНП и в группе сравнения / Alleles distribution and genotypes of the marker G (-20) A of the DEFB1 gene in mothers and newborns in groups with congenital pneumonia, with early neonatal pneumonia and in the comparison group

Матери / Mothers	G	A	p	GG	AA	AG	p
Норма / Control	0,79	0,21	—	0,58	0,00	0,42	—
ВУП / congenital pneumonia	0,66	0,34	<0,05	0,58	0,25	0,17	<0,05
РНП / early neonatal pneumonia	0,89	0,11	0,05	0,78	0,00	0,22	0,05
Новорожденные / Newborns	G	A	p	GG	AA	AG	p
Норма / Controle	0,73	0,27	—	0,52	0,05	0,43	—
ВУП / congenital pneumonia	0,75	0,25	0,05	0,55	0,06	0,39	0,05
РНП / early neonatal pneumonia	0,79	0,21	0,05	0,62	0,03	0,35	0,05

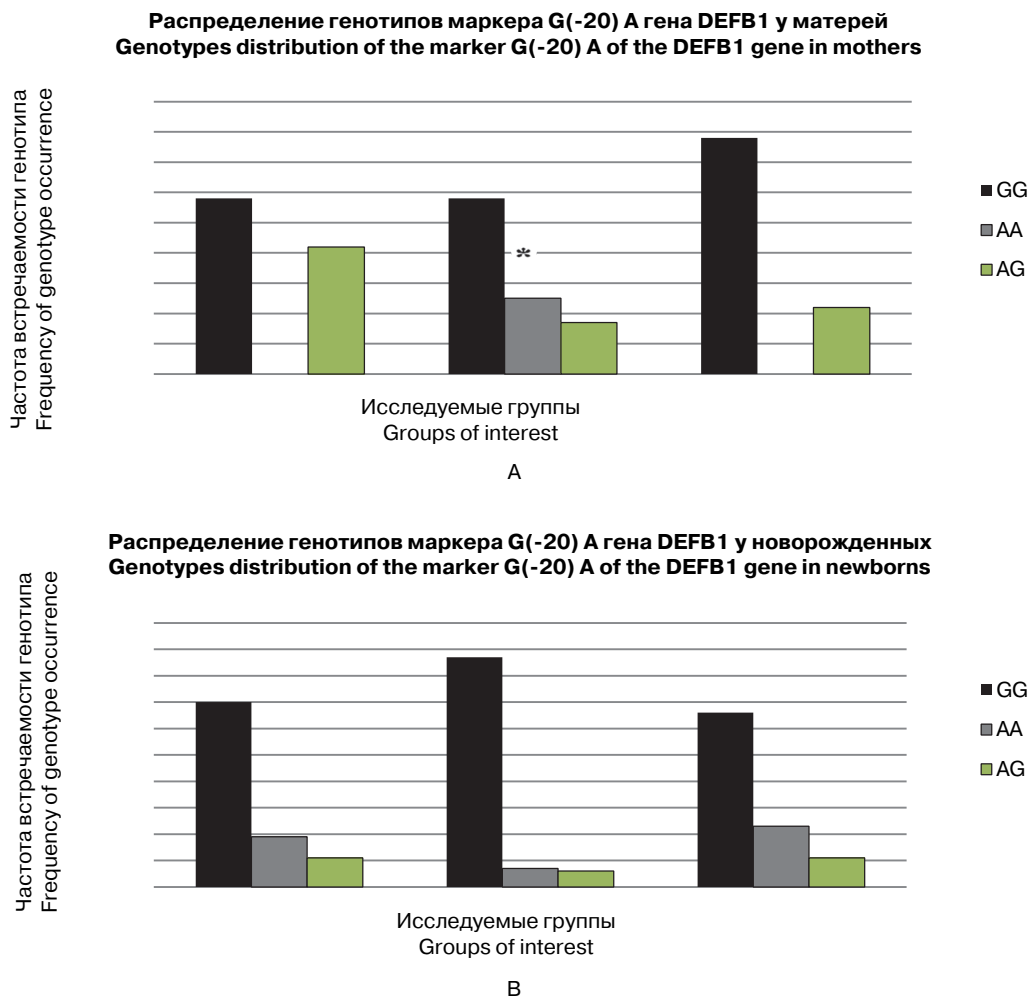


Рис. 2. Распределение генотипов маркера G(-20)A гена DEFБ1 у матерей (А) и новорожденных (В) в группах с ВУП, с РНП и в группе сравнения / **Fig. 2.** Genotypes distribution of the marker G(-20)A of the DEFБ1 gene in mothers (A) and newborns (B) in groups with congenital pneumonia, with early neonatal pneumonia and in the comparison group
*Примечание: ** — частота генотипа достоверно отличается от показателя в группе сравнения ($p < 0,05$) / *Note: ** — the genotype frequency significantly differs from that in the comparison group ($p < 0,05$)

Полученные результаты указывают на то, что генетический маркер G(-20)A гена DEFБ1 ассоциирован с риском развития ВУИ ребенка. Это может быть связано с низкими показателями экспрессии этого гена и со сниженной защитой организма матери и, как следствие, происходит инфицирование плода. Ранее другими учеными было показано, что преждевременные роды связаны со сниженным уровнем экспрессии гена β-дефенсина-1. Исследуемые полиморфные маркеры не приводят к изменению структуры белка, одна-

ко существуют данные о том, что SNPs могут быть связаны с уровнем экспрессии гена дефенсина [20].

Известно, что индивидуальные реакции организма, обусловленные его генетическими особенностями, определяют развитие заболевания примерно на 20—40% [21]. В ходе данной работы были получены данные, которые являются основанием для прогнозирования и диагностики внутриутробной инфекции на ранних стадиях, что сделает возможным выявление групп риска, подверженных данной патологии, и проведение

клинико-лабораторного контроля. Внедрение алгоритма диагностики данной патологии в практику акушерских стационаров и перинатальных центров позволит снизить частоту осложнений беременности, перинатальной заболеваемости и смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Fayon M.J. et al.* Nosocomial pneumonia and tracheitis in a pediatric intensive care unit: a prospective study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997. V. 155. № 1.
2. *Wang Y.J., Liu J., Fang F. et al.* Microbiological etiology in children with community acquired pneumonia // *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*. 2010. Vol. 12, N 3. P. 184—187.
3. *Свитич О.А., Алиева А.И., Рассказова Н.Д., Семенова Е.А., Малушенко С.В., Ганковская Л.В.* Исследование ассоциации полиморфных маркеров в генах TLR9, TNF И DEFB1 с преждевременными родами инфекционного генеза и с развитием пневмонии у новорожденных // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8(17). № 3. С. 871—873.
4. *Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000—15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027—3035. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
5. *Becker-Dreps S., Blette B., Briceño R., Alema'n J., Hudgens M.G., Moreno G., et al.* (2017) Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a “3+0” schedule. *PLoS ONE* 12(8): e0183348.
6. *Алиева А.И., Свитич О.А., Рассказова Н.Д., Ганковская Л.В.* Клинико-микробиологические и иммунологические (TLR2, TLR4) особенности новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких // *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2014. № 7(63). С. 116—117.
7. *Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Отдельнова О.Б., Хлынова С.А.* Фотодинамическая терапия — противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения // *Лазерная медицина*. 2012. Т. 16. № 2. С. 63—67.
8. *Лабжин П.А., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Зверев В.В.* Оценка экспрессии генов компонентов врожденного иммунитета в лейкоцитах мышей при действии синтетических лигандов in vivo // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013. № 6. С. 76—80.
9. *Gankovskaya L.V., et al.* Innate immunity gene expression by epithelial cells of upper respiratory tract in children with adenoid hypertrophy // *AurisNasus Larynx* (2018).
10. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Гусева М.Р., Ганковская О.А., Воробьева Ю.А., Джамбинова Н.С., Гаврилова Т.В.* Экспрессия генов tlr9 и hbd-2 клетками конъюнктивы и роговицы у детей с древоидным герпетическим кератитом // *Вестник офтальмологии*. 2010. Т. 126. № 5. С. 13—16.
11. *Алиева А.И., Свитич О.А., Омарова С.М., Касумова А.М.* Клинико-микробиологическое и иммунологическое обоснование вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных // *Российский иммунологический журнал*. 2015. Том 9 (18). № 2 (1). С. 184—185.
12. *Семенова Е.А., Свитич О.А., Алиева А.И., Ганковская Л.В.* Исследование ассоциации полиморфных маркеров в генах TNFA, IL-10 и IL-17 с развитием внутриутробного инфицирования плода и пневмонии у новорожденных // *Российский иммунологический журнал*. 2015. Т. 9 (18). № 1 (1). С. 169—171.
13. *Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Зверев В.В.* Ассоциация полиморфных маркеров G(-20)A, C(-44)G и G(-52)A гена DEFB1 с развитием преждевременных родов и внутриутробным инфицированием плода // *Российский иммунологический журнал*. 2011. Т. 5. № 1 (14). С. 26—33.
14. *Ганковская О.А., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В.* Экспрессия TLR-9 и выработка цитокинов мононуклеарными клетками больных генитальным герпесом // *Медицинская иммунология*. 2006. Т. 8. № 2—3. С. 255.
15. *Свитич О.А., Алиева А.И., Семенова Е.А., Малушенко С.В., Русанова К.В.* Ассоциация полиморфных маркеров в генах TLR9, TNF и DEFB1 с развитием пневмонии у новорожденных // *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2014. № 7(63). С. 153—154.
16. *Jurevic R.J., Chrisman P., Mancl L. et al.* Single-nucleotide polymorphisms and haplotype analysis in beta-defensin genes in different ethnic populations // *Genet. Test*. 2002. 6(4). P. 261—9.
17. *Лавров В.Ф., Ганковская О.А., Кривцов Г.Г.* Перспективная модель для тестирования функций toll-подобных рецепторов in vitro // *Физиология и патология иммунной системы*. 2009. Т. 13. № 12. С. 3—6.
18. *Сомова О.Ю., Ганковская О.А., Лавров В.Ф., Ганковская Л.В., Зверев В.В.* Динамика экспрессии молекул tlr9-опосредованного сигнального пути эпителиальными клетками цервикального канала под действием вируса простого герпеса 2 типа in vitro // *Российский иммунологический журнал*. 2011. Т. 5. № 2 (14). С. 129—134.

19. Алиева А.И., Омарова С.М., Свитич О.А., Абсерханова Д.У. Эффективность современных критериев диагностики и рациональной антибиотикотерапии вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18). № 2 (1). С. 120—122.
20. Ганковская О.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09. М., 2010. 300 с.
21. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 1.2. С. 3—10.

Поступила 09.05.2018

Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-209-217

STUDY OF EXPRESSION OF HBD-1 AND HBD-2 GENES IN EPITHELIAL CELLS OF MUCOUS UPPER AIRWAY IN NEWBORNS WITH PNEUMONIA DEPENDING ON THE CAUSATIVE AGENT

N.D. Rasskazova¹, A.I. Alieva², L.V. Gankovskaya³,
P.V. Zhigalkina^{1,4}, O.A. Svitich^{1,3,4}

¹Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Sechenov Medical University, Moscow, Russia

Abstract. β -defensins play an important role in protecting the fetus from infection, so the expression of these antimicrobial peptides in the respiratory tract in newborns is really important. In this regard, we set a task of studying the expression of the HBD-1 and HBD-2 genes in the epithelial cells of the mucous of the upper airway in newborns with pneumonia and in healthy newborns, depending on the causative agent. Also, the polymorphic marker *G(-20) A* in the *DEFB1* gene was associated with infectious pathology of newborns (in particular pneumonia).

Methods: The microflora and the factors of congenital immunity on the mucous membranes of the upper airway have been studied in two groups: newborns with ventilator-associated and congenital pneumonia. The biological material was scrapings of epithelial cells of the mucous membrane of the upper airway of newborns and puerperas and blood.

Results: It was found that the expression of the HBD-2 gene increases 2.3-fold in children who have an infectious agent, but there are no clinical manifestations of pneumonia. A significant decrease in HBD-2 (3.2 times) in patients with pneumonia caused by *K. pneumonia* was shown. The frequencies of alleles of the *DEFB1* gene in the fetal infection group and in the comparison group: allele G — 0.66, 0.79, allele A — 0.34, 0.21, respectively. The frequencies of the genotypes of the test marker in mothers in the ventilator-associated, congenital pneumonia and the comparison group were as follows: GG — 0.78, 0.58, 0.58; AA is 0, 0.25, 0; AG — 0.22, 0.17, 0.42, respectively. In newborns allele G dominated among alleles (frequency was higher than 0.73 in all groups) and genotype GG (frequency exceeded 0.52).

Conclusion: In the course of the study, it was confirmed that β -defensins protect the mucous from infectious agents. The results indicate that the genetic marker *G(-20) A* of the *DEFB1* gene is associated with the risk of developing the child's UTI.

Key words: antimicrobial peptides, defensins, pneumonia of newborns

Correspondence Author:

Svitich Oxana Anatolievna, corresponding member RAS, MD., Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, Malii Kasennii pereulok, 5A, E-mail: svitichoa@yandex.ru

REFERENCES

1. Fayon M.J. et al. Nosocomial pneumonia and tracheitis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997. V. 155. № 1.
2. Wang Y.J., Liu J., Fang F. et al. Microbiological etiology in children with community acquired pneumonia. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*. 2010. Vol. 12, No. 3. P. 184—187.
3. Svitich O.A., Alieva A.I., Rasskazova N.D., Semenova E.A., Malushenko S.V., Gankovskaya L.V. Study of

- association of polymorphic markers in the genes TLR9, TNF, and DEFB1 c premature birth of infectious genesis and with the development of pneumonia in newborns. *Russian Immunological Journal*. 2014. Vol. 8 (17). No 3. C. 871—873.
4. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000—15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027—3035. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
 5. Becker-Dreps S., Blette B., Briceño R., Alema'n J., Hudgens M.G., Moreno G., et al. (2017) Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years of the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a “3 + 0” schedule. *PLoS ONE* 12 (8): e0183348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183348>.
 6. Alieva A.I., Svitich O.A., Rasskazova N.D., Gankovskaya L.V. Clinico-microbiological and immunological (TLR2, TLR4) features of newborns on artificial ventilation. *Uchenyeyapiski Orel State University*. 2014. No. 7 (63). C. 116—117.
 7. Khashukoyeva A.Z., Svitich O.A., Markova E.A., Otchitnova O.B., Khlynova S.A. Photodynamic therapy — antiviral therapy? Background of the issue. Prospects of application. *Laser medicine*. 2012. T. 16. № 2. P. 63—67.
 8. Labzhinov P.A., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. Evaluation of the expression of the genes of components of innate immunity in leukocytes of mice with the action of synthetic ligands in vivo. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013. No. 6. P. 76—80.
 9. Gankovskaya L.V., et al. Innate immunity gene expression by epithelial cells of the upper respiratory tract in children with adenoid hypertrophy. *AurisNasus Larynx* (2018) <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.11.011>.
 10. Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Guseva M.R., Gankovskaya O.A., Vorobyova J.A., Dzhambinova N.S., Gavrilova T.V. Expression of tlr9 and hbd-2 genes by conjunctival and corneal cells in children with arboreal herpetic keratitis. *Herald of Ophthalmology*. 2010. T. 126. № 5. P. 13—16.
 11. Alieva A.I., Svitich O.A., Omarova S.M., Kasumova A.M. Clinical microbiological and immunological justification of ventilator-associated pneumonias in newborns. *Russian Immunological Journal*. 2015. Vol. 9 (18), No. 2 (1). C. 184—185.
 12. Semenova E.A., Svitich O.A., Alieva A.I., Gankovskaya L.V. Study of the association of polymorphic markers in the TNFA, IL-10 and IL-17 genes with the development of intrauterine infection of the fetus and pneumonia in newborns. *Russian Journal of Immunology*. 2015. Vol. 9 (18), Number 1 (1). C. 169—171.
 13. Gankovskaya O.A., Bakhareva I.V., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. Association of polymorphic markers G (-20) A, C (-44) G and G (-52) A of the DEFB1 gene with the development of preterm birth and intrauterine infection of the fetus. *Russian Journal of Immunology*. 2011. T. 5. № 1 (14). P. 26—33.
 14. Gankovskaya O.A., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F., Kovalchuk L.V. Expression of TLR-9 and production of cytokines by mononuclear cells of patients with genital herpes. *Medical immunology*. 2006. T. 8. № 2—3. C. 255.
 15. Svitich O.A., Alieva A.I., Semenova E.A., Malushenko S.V., Rusanova K.V. Association of polymorphic markers in the genes TLR9, TNF and DEFB1 with the development of pneumonia in newborns. *Uchenye zapiski Orel State University*. 2014. No. 7 (63). C. 153—154.
 16. Jurevic R.J., Chrisman P., Mancl L. et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotype analysis in beta-defensin genes in different ethnic populations. *Genet. Test*. 2002. 6 (4). P. 261—9.
 17. Lavrov V.F., Gankovskaya O.A., Krivtsov G.G. A promising model for testing the functions of toll-like receptors in vitro. *Physiology and pathology of the immune system*. 2009. T. 13. № 12. P. 3—6.
 18. Somova O.J., Gankovskaya O.A., Lavrov V.F., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. Dynamics of expression of tlr9-mediated signaling by epithelial cells of the cervical canal under the influence of the herpes simplex virus type 2 in vitro. *Russian Immunological Journal*. 2011. T. 5. № 2 (14). P. 129—134.
 19. Alieva A.I., Omarova S.M., Svitich O.A., Absherkhanova D.U. Efficiency of modern criteria for diagnosis and rational antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonias in newborns. *Russian Immunological Journal*. 2015. Vol. 9 (18). No. 2 (1). C. 120—122.
 20. Gankovskaya O.A. Molecular genetic mechanisms of congenital immunity at the level of mucous membranes in the pathology of infectious genesis: dis. Dr. med. sciences: 14.03.09. M., 2010. 300 p.
 21. Simbirtsev A.S., Gromov A.Yu. Polymorphism of genes of the human IL-1 family. *Cytokines and inflammation*. 2005. T. 4. № 1.2. P. 3—10.

Received 09.05.2018

Accepted 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-АССОЦИИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.А. Левкова¹, В.А. Пушкарь²,
О.А. Гребеняк³, С.З. Савин⁴

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

²Российско-японский медицинский центр «Саико», г. Хабаровск, Россия

³Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного образования
«Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», г. Хабаровск, Россия

⁴Хабаровский центр новых информационных технологий

Тихоокеанского государственного университета, г. Хабаровск, Россия

Цель работы: проведение иммуногенетических исследований женщин с риском развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки и разработка иммуногенетических критериев риска рака шейки матки. *Материалы и методы* проспективного исследования: участвовали 120 женщин при обязательном наличии добровольного медицинского согласия в возрастном диапазоне от 19 до 42 лет. Обработка биологического материала (биопсия, соскобы) проводилась с использованием наборов «ДНК-технология» на вирус папилломы человека 16, 18 типы. В программу было включено исследование клеток цитолитической направленности в биоптатах шейки матки с фенотипом CD3-CD16+CD56+. Нормативные значения данного пула клеток определялись как сопоставимые в периферической крови в пределах 5—9%. Генотипирование с предварительным секвенированием материала проводили на клинической базе Центра «Абсолют». Изучены основные этиопатогенетические механизмы его реализации и ассоциации с определенными генотипами. В результате исследований были определены критерии риска развития неопластического процесса у женщин с различными степенями дисплазии, инфицированных вирусом папилломы человека 16/18 типа. Выявлено, что количество натуральных киллеров, ассоциированных с генетическими маркерами, является критерием инфекционно-индуцированного процесса, в том числе и неопластического. Показано, что снижение активности цитолитических клеток, ассоциированной с генотипом человеческого лейкоцитарного антигена HLAB35, с вирусом папилломы человека 16\18 позитивных женщин, по сравнению со II и III группами (вирус папилломы человека 16\18+), приводит к утяжелению патологического процесса и развитию рака шейки матки. Количество натуральных киллеров, ассоциированных с генетическими маркерами, является критерием инфекционно-индуцированного процесса, в том числе и неопластического.

Ключевые слова: дисплазия, рак шейки матки (РШМ), вирус папилломы человека (ВПЧ), натуральные киллеры, генетические маркеры

Ответственный за переписку:

Левкова Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, доцент, РУДН, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 4, E-mail: elenaalevkova@gmail.com

Левкова Е.А. ORCID: 0000-0002-7633-4678, SPIN-код 6407-9880

Савин С.З. ORCID: 0000-0003-3051-0231, SPIN-код: 8241-1541

Пушкарь В.А. SPIN-код: 5859-8481

Для цитирования:

Левкова Е.А., Пушкарь В.А., Гребеняк О.А., Савин С.З. Иммуногенетические критерии развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 218—225. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225.

For citation:

Levkova E.A., Pushkar V.A., Grebenya O.A., Savin S.Z. (2018). Immunogenetic criteria for the development of infectious-associated forms of cervix cancer. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 218—225. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225.

Структура смертности, представленная заболеваниями, имеющими медико-социальное значение и поражающие пациентов трудоспособного возраста, остается стабильно неизменной на протяжении уже более 10 лет [1—3].

Лидирующие позиции сохраняют онкологические заболевания, особое место среди которых занимает рак шейки матки, манифестация которого описана в возрастных группах с 18 лет и младше [4—6].

Исследования Международной ассоциации биологического изучения РШМ (IBSCC) показали, что ВПЧ 16 и 18 типов содержится в 99,7% образцов РШМ (www.who.int — официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения). РШМ является второй по частоте (после рака молочной железы) причиной смерти женщин до 45 лет, а по количеству сокращенных лет жизни — первой. По данным литературы, РШМ сокращает жизнь заболевших женщин примерно на 24 года. Частота заболеваемости во всем мире варьирует от 10 до 40 на 100 тыс. женского населения, при этом почти половина больных умирают в течение первого года в связи с поздним диагностированием заболевания [7—8]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 600 000 случаев этого вида опухоли и, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, смертность от РШМ составляет 45—50% [9—11].

На сегодняшний день доминирующая теория, объясняющая возникновение данного патологического процесса — рак шейки матки (РШМ), — это вирусно-индуцированная теория [12—14].

Основным этиологическим фактором в возникновении РШМ являются инфекции семейства Human papillomavirus, HPV, из них наиболее часто (более 50%) это 16 и 18 типы — высокоонкогенные вирусы [16—18]. Папилломавирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам и входят в семейство *Papovaviridae*. Семейство папилломавирусов насчитывает более 180 генотипов ВПЧ,

принадлежащих одной из пяти филогенетических групп (альфа-, бета-, гамма-, дельта-, мю-).

При этом механизм возникновения РШМ при вирусной контаминации у женщин описан в литературе крайне противоречиво [15—17].

При описании этиопатогенетических аспектов канцерогенеза стандартно указывается роль наследственной предрасположенности, ассоциированной с определенными генами HLA системы, чаще I класса [18].

Еще одной, конкурирующей теорией возникновения неопластического процесса является теория нарушения регуляции иммунного ответа.

В литературе практически нет связи между генетическими маркерами РШМ и отдельными звеньями иммунной системы. В частности, одной из самых филогенетически древних систем — системой естественной цитотоксичности — натуральными киллерами.

Цель: Разработать иммуногенетические критерии риска развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании участвовали 120 женщин (обязательное наличие добровольного медицинского согласия) в возрастном диапазоне от 19 до 42 лет. Распределение по группам, с учетом предложенных классификаций в 1968 году R.M. Richar и ТБС (пересмотр в 2001 году), было представлено следующим образом: 1 группа — 26 здоровых женщин, неинфицированных ВПЧ 16, 18 типов; 2 группа (LSIL) — 52 женщины с CIN I—II ст., дисплазии, инфицированные ВПЧ 16/18 типами, 3 группа — 31 женщина с CIN III степенью (HSIL) и IV группа — 11 женщин с раком шейки матки *in situ* (инфицированные ВПЧ 16/18 типами). Клинические базы — ООО «Иммунореабилитационный центр», ЛДЦ «Абсолют». Обработка биологического материала (биопсия, соскобы) проводилась с исполь-

зованием наборов «ДНК-технология» на ВПЧ16, 18 типы (представитель по ДФО О.М. Москаленко). В программу было включено исследование клеток цитолитической направленности в биоптатах шейки матки с фенотипом CD3–CD16+CD56+. Нормативные значения данного пула клеток определялись как сопоставимые в периферической крови в пределах 5—9% [6]. Генотипирование с предварительным секвенированием материала проводили на клинической базе ЛДЦ «Абсолют».

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вычисления средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий по Фишеру—Стьюденту, описанные в специальных руководствах. Различия средних величин принимались за достоверные при $P < 0,05$.

У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Исследование одобрено комиссией по вопросам этики на клинической базе ОАО «Иммунореабилитационный центр».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно исследованиям, проведенным в России и за рубежом, развитию и прогрессии

РШМ способствуют два неразрывно связанных между собой фактора — молекулярно-генетический профиль опухоли и иммунная резистентность [19]. При этом именно измененная иммунологическая реактивность является основой для формирования хронических, персистирующих, форм ВПЧ, особенно онкогенных штаммов — 16 и 18. В дальнейшем именно иммунная система ответственна за индукцию развития РШМ.

В литературе крайне малочисленны исследования, посвященные изучению натуральных киллеров (NK), клеткам с фенотипом CD3–CD16+CD56+ при РШМ в биоптатах и взаимосвязи с генотипом пациентки.

Доказанным является факт участия NK в канцерогенезе [20]. Определение клеточной активности по отношению к опухолевым культурам, демонстрирует их способность к уничтожению опухоли. При этом количественное представление клеток на уровне очага поражения и генотипирование не проводилось.

При обследовании женщин на ВПЧ (фото 1—4) ориентировались на следующие значения вирусной нагрузки в ВПЧ-позитивных образцах: в диапазоне 0,29—3 логарифма на 100 тыс. клеток. У пациенток с тяжелой степенью дисплазии уровень вирусной нагрузки был в диапазоне 3,27—7,58 логарифма на 100 тыс. клеток (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, максимальная вирусная нагрузка определялась в группе с диагностированным РШМ, минимальная — во II группе.



Рис. 1. Распределение вирусной нагрузки (Log) у пациенток с дисплазией (1) и РШМ (2) /

Fig. 1. Distribution of viral load (Log) in patients with dysplasia (1) and cervical cancer (2)

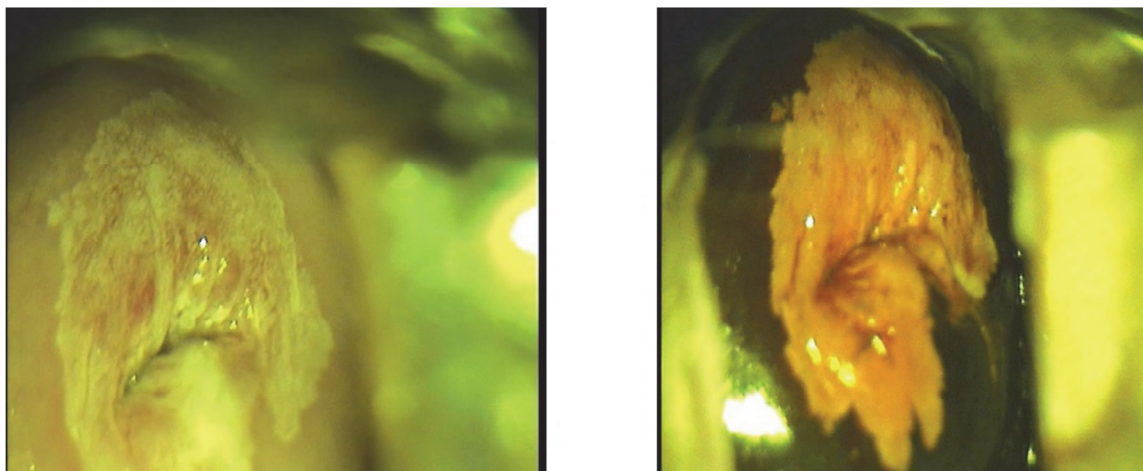


Фото 1. Фотографии шейки матки пациентки с дисплазией I ст, ВПЧ 16, вирусная нагрузка 3,5 Log /
Photo 1. Photos of the cervix of the patient with dysplasia I st, HPV 16, viral load 3.5 Log

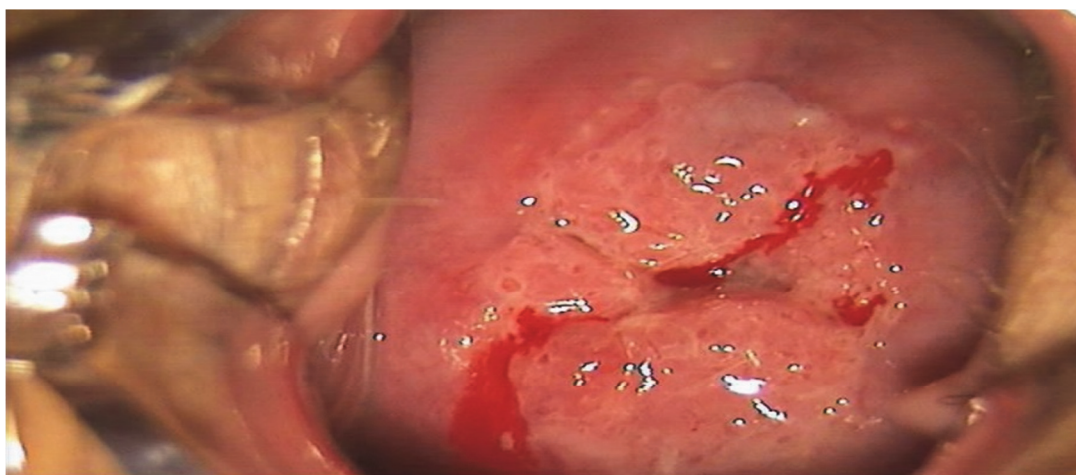


Фото 2. Фотографии дисплазии II степени. ВПЧ 16, вирусная нагрузка 5, 2, и 5,4Log /
Photo 2. Photographs of grade II dysplasia. HPV 16 Viral load 5, 2, and 5,4Log

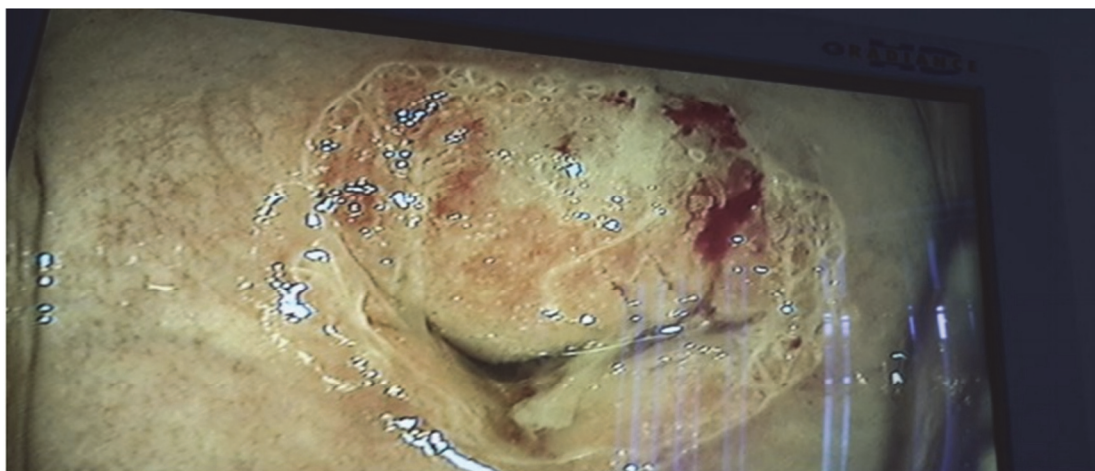


Фото 3. Дисплазия III степени. Сочетание ВПЧ 16 и 18 типов, вирусная нагрузка 7,2 и 7 Log /
Photo 3. Dysplasia 3 combination of HPV 16 and 18 types, viral load 7,2 and 7 Log

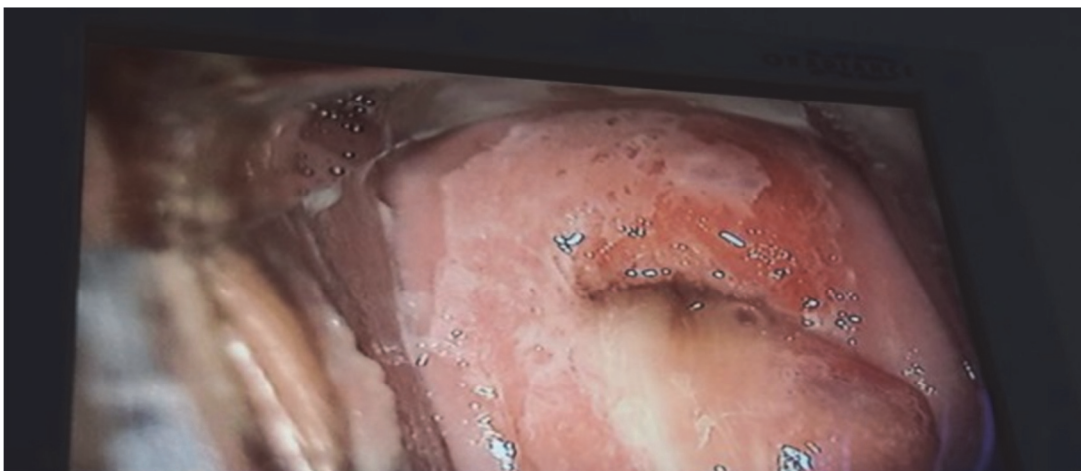


Фото 4. РШМ in situ ВПЧ 16, 18, 52, 58 сочетание. Вирусная нагрузка 8,0 по ВПЧ 16 /
Photo 4. Cervical cancer in situ HPV 16, 18, 52, 58 combination. Viral load 8.0 HPV 16

Более выраженные изменения фиксировались при кольпоскопии у женщин II группы. Кольпоскопическая картина у пациентки с III степенью дисплазии и раком шейки матки представлены на фотографиях 3, 4.

В 1-й группе женщин без патологии шейки матки, неинфицированных ВПЧ16/18 типами, уровень клеток CD3–CD16+CD56+ составил $6,82 \pm 1,45\%$ и сопоставлялся с антигенами гистосовместимости 2 класса HLA DR1. Во 2-й группе (ВПЧ16\18+) количество клеток цитолитической направленности составило $13,7 \pm 1,009\%$,

сопоставление в 86,3% случаев было с генотипом HLA DR1. В 3-й группе (ВПЧ16\18+) среднее значение цитолитических клеток составило $18,6 \pm 1,12\%$, но в распределении генотипов определялись маркеры сниженной киллерной активности HLAB35 (14,2%) и HLA DR2 (12,6%). В случае женщин с раком in situ уровень цитолитических клеток составил $11,4 \pm 0,92\%$, при этом доминирующим генотипом был HLAB35 (63,6%). Данные по средним значениям натуральных киллеров и распределению маркеров генетического типирования представлены на рис. 2, 3.

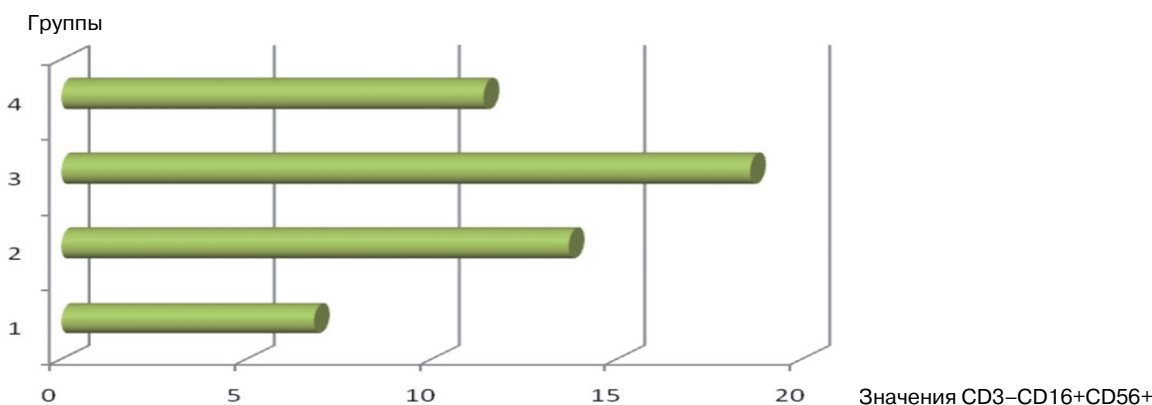


Рис. 2. Значения натуральных киллеров в группе контроля и группах сравнения /
Fig. 2. The values of natural killers in the control group and the comparison groups

Примечание: 1 — I группа; 2 — II группа; 3 — III группа; 4 — IV группа /
Note: 1 — group I; 2 — group II; 3 — group III; 4 — group IV

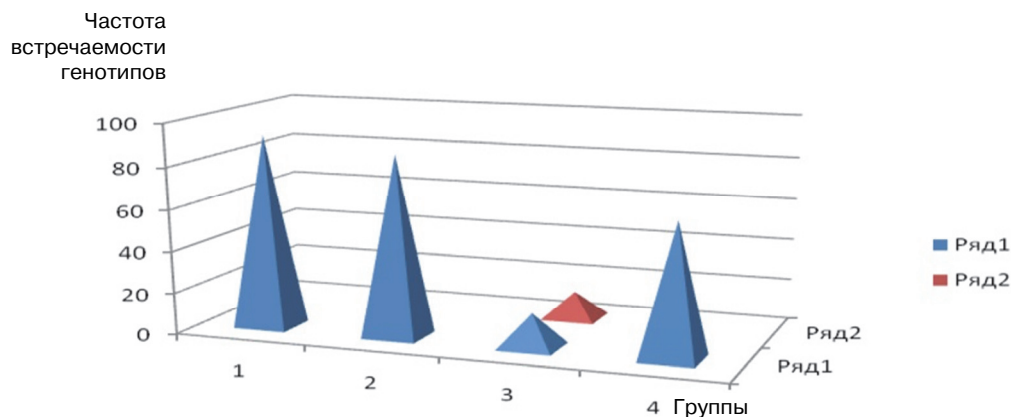


Рис. 3. Распределение маркеров генотипирования в группах контроля и сравнения / **Fig. 3.** Distribution of genetic typing markers in control and comparison groups

Примечание: 1 — I группа (Ряд 1); 2 — II группа (Ряд 1); 3 — особенности распределения в III группе (Ряд 2); 4 — IV группа (Ряд 1) / *Note:* group 1 — I (Row 1); group 2 — II (Row 1); 3 — distribution features in group III (Row 2); group 4 — IV (Row 1)

Минимальные значения, не соответствующие патологическому процессу, зафиксированы в IV группе исследования. Распределение генетических маркеров по II классу гистосовместимости и их сопоставимость с количеством натуральных киллеров и степенью выраженности патологического процесса позволяет высказаться в пользу ассоциации генотипа HLAB35 с низкой активностью клеток киллеров.

Как видно из рис. 3, данное сочетание характерно для пациенток из IV группы с РШМ.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования определены критерии риска развития неопластического процесса у женщин с различными степенями дисплазии, инфицированных ВПЧ16/18 типами. Именно количество натуральных киллеров, ассоциированных с генетическими маркерами, является критерием инфекционно-индуцированного процесса, в том числе и неопластического. Снижение активности цитолитических клеток, ассоциированной с генотипом HLAB35, у ВПЧ 16\18 позитивных женщин, по сравнению со II и III группами (ВПЧ16\18+) приводит к утяжелению патологического процесса и развитию рака шейки матки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мальцева Л.И., Фаррохова Л.Н., Нюхнин М.А. Инновационные подходы к диагностике рака предстательной железы и шейки матки у женщин с цервицитом, связанным с ВПЧ // Ульяновский медицинский и биологический журнал. 2013. № 3. С. 85—88.
2. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты // Онкологические проблемы. 2008. № 4. Т. 54. С. 401—409.
3. Kuji S., Hirashima Y., Nakayama H. et al. Диагностика, клиничко-патологические особенности, лечение и прогноз развития мелкоклеточной карциномы шейки матки; Кансайская клиническая онкологическая группа / Межгрупповое исследование в Японии // Гинекол. Онкол. 2013. Vol. 129. С. 522—527.
4. Орехова Е.К., Хачатурян А.Р. Возможности для диагностики папилломавирусной инфекции: обзор: мировые исследования // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014. Т. LXII. Issue 3. P. 82—87.
5. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДРЕСС-ИНФОРМ, 2012.
6. Пушкарь В.А., Чудновский К.В. До рака и рака шейки матки: возможность ультразвуковой диагностики // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 3. С. 85—86.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: GEOTAR. СМИ, 2008. 234 с.
8. Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенные аспекты (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 64—71.

9. Cohen J.G., Kapp D.S., Shin J.Y. et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 3471—3476.
10. Campbell C.M.P., Menezes L.J., Paskett E.D. & Giuliano A.R. (). Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2012. 21 (9), 1402—1408. doi: 10.1158/1055-9965.
11. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Рак шейки матки // *Клиническая онкология / под ред. В.П. Козаченко.* М.: Бином, 2015. С. 109—177.
12. Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Глава 5: Обновление естественной истории ВПЧ и аногенитального рака // *Вакцина* 2006; 24: S42—51.
13. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии [Инфекция шейки матки в ВПЧ: возможности для комбинированной терапии // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 11. С. 26—32.
14. Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H. и другие. Прогностические факторы на стадии FIGO стадии IB—IIA с мелкоклочечной нейроэндокринной карциномой шейки матки, обработанной хирургическим путем: результаты многоцентрового ретроспективного исследования в Корее // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. С. 321—326.
15. Аполихина И.А., Филиппенкова Е.В., Додова Е.Г. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки [Актуальные возможности организованного скрининга рака шейки матки] // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 9. С. 12—18.
16. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. [Обзор скрининга шейки матки: что нового в мировой практике?] // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 7. С. 17—21.
17. Столер М.Х., Шиффман М. Интеробсервер воспроизводимости цитологии шейки матки и гистологических интерпретаций. Реалистичные оценки исследования ASCUS-LSIL Triage // *JAMA.* 2001. Vol. 285. P. 1500—1505.
18. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., Meijer C.J., Hoyer H., Ratnam S. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 119. P. 1095—1101.
19. Казаченко В.Л. Мелкоклеточная карцинома шейки матки // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 1. С. 32—34.
20. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // *Pract. oncology.* 2002. Vol. 3. № 3. С. 156—162.

Получена 12.05.2018

Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225

IMMUNOGENETIC CRITERIA FOR THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS-ASSOCIATED FORMS OF CERVIX CANCER

Е.А. Levkova¹, V.A. Pushkar, O.A. Grebenyak², S.Z. Savin³

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²ООО "Immunorehabilitation Center", Khabarovsk, Russia

³Federal State Budget Educational Institution of Higher Education
"Pacific State University", Khabarovsk, Russia

Abstract. The aim of the work is to carry out immunogenetic studies of women at risk of developing infectious-associated forms of cervical cancer and to develop immunogenetic criteria for the risk of cervical cancer. Materials and methods of the prospective study — 120 women participated in the study with the obligatory presence of voluntary medical consent in the age range from 19 to 42 years. Processing of biological material (biopsy, scrapings) was carried out using sets of "DNA technology" for human papillomavirus 16.18 types. The program included the study of cytolytic cells in cervical biopsies with phenotype CD3—CD16+CD56+. Normative values for a given pool of cells was defined as comparable in the peripheral blood in the range of 5—9%. Generirovanie pre sekvenirovanie material was performed at clinical Centre absolute. The basic pathologic-and-genetic mechanisms for its implementation and the Association with certain genotypes. As a result of studies, the risk criteria for the development of neoplastic process in women with different degrees of dysplasia infected with human papilloma virus 16/18 type were determined. It was revealed that the number of natural killers associated with genetic markers is a criterion of

infection-induced process, including neoplastic. It is shown that the decrease in the activity of cytolytic cells associated with the genotype of human leukocyte antigen HLA V35, with the human papillomavirus 16\18 positive women, compared with groups II and III (human papillomavirus 16\18+), leads to the aggravation of the pathological process and the development of cervical cancer. The number of natural killers associated with genetic markers is a criterion of infection-induced.

Key words: Dysplasia, cervical cancer, human papillomavirus (HPV), natural killers, genetic markers

Correspondence Author:

Levkova Elena Anatolievna, Doctor of Medicine, professor, Peoples' Friendship University of Russia, 117513, Moscow, st. Ostrovityanova, 4, E-mail: elenaalevkova@gmail.com

Levkova E.A. ORCID: 0000-0002-7633-4678

Savin S.Z. ORCID: 0000-0003-3051-0231

REFERENCES

- Maltseva L.I., Farrokhova L.N., Nyukhnin M.A. Innovative approaches to the diagnosis of precancer and cervical cancer in women with HPV associated cervicitis. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2013. No. 3. P. 85—88.
- Granov A.M., Molchanov O.E. Carcinogenesis and immunobiology of the tumor. Fundamental and clinical aspects. *Oncology issues*. 2008. No. 4. Vol. 54. P. 401—409.
- Kuji S., Hirashima Y., Nakayama H. et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129. P. 522—527.
- Orekhova E.K., Khachatryan A.R. Opportunities for diagnosis of papillomavirus infection: a review: world studies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014. T. LXII. Issue 3. P. 82—87.
- Prevention of cervical cancer. A guide for doctors. Ed. by G.T. Sukhikh, V.N. Prilepskaya. Moscow: MED-PRESS-INFORM, 2012.
- Pushkar V.A., Chudnovsky K.V. Pre-cancer and cervical cancer: the possibility of ultrasound diagnosis. *Far Eastern Medical Journal*. 2015. № 3. P. 85—86.
- Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix. Moscow: GEOTAR-Media: 2008. 234 p.
- Urazova L.N., Vidyaeva I.G. Cervical cancer and papilloma viruses: etiopathogenic aspects (review of literature). *Siberian Cancer Journal*. 2009. No. 1 (31). P. 64—71.
- Cohen J.G., Kapp D.S., Shin J.Y. et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 3471—3476.
- Campbell C.M.P., Menezes L.J., Paskett E.D. & Giuliano A.R. (2012). Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 21 (9), 1402—1408. doi: 10.1158/1055-9965.
- Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Kuznetsov V.V. Cervical cancer. *Clinical Oncology*. Ed. by V.P. Kozachenko. Moscow: Binom, 2015. P. 109—177.
- Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24: S42—51.
- Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Tservikalnaya papillomavirusnaya infektsiya. Vozmozhnosti kombinirovannoy terapii [Cervical HPV infection: Possibilities for combined therapy. *Akush. i gin. [Obstetrics and gynecology]*. 2016. № 11. P. 26—32. [In Russ.].
- Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H. et al. Prognostic factors in FIGO stage IB—IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 321—326.
- Apolihina I.A., Filippenkova E.V., Dodova E.G. i dr. Sovremennyye vozmozhnosti organizovannogo skriniga raka sheyki matki [Current possibilities of organized screening for cancer of the cervix uteri]. *Akush. i gin. [Obstetrics and gynecology]*. 2016. № 9. P. 12—18. [In Russ.].
- Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korolkova A.I. i dr. Skrinig raka sheyki matki: chto novogo v mirovoy praktike [Cervical cancer screening: What is new in global practice?]. *Akush. i gin. [Obstetrics and gynecology]*. 2016. № 7. P. 17—21. [In Russ.].
- Stoler M.H., Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytology and histologic interpretations. Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 1500—1505.
- Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., Meijer C.J., Hoyer H., Ratnam S. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119. P. 1095—1101.
- Kazachenko V.L. Small cell carcinoma of the cervix. *J. obstetrics and gynecology*. 2017. No. 1. P. 32—34.
- Novik V.I. the Epidemiology of cancer of neck of uterus, risk factors, screening. *Pract. oncology*. 2002. Vol. 3, No. 3. C. 156—162.

Received 12.05.2018

Accepted 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234

МОНО- И МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: АССОЦИИРОВАННОСТЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА

И.В. Нестерова¹, Е.О. Халтурина²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В настоящее время неуклонно растет распространенность герпесвирусных инфекций в человеческой популяции. Основной проблемой, возникающей при столкновении организма человека с различными представителями этого семейства, а особенно с ВЭБ, является наличие дефектов в системе интерферонов и нарушения в иммунной системе по типу иммунодефицита, которые могут носить как врожденный, генетически обусловленный, так и вторичный — приобретенный характер. При дефектах в системе ИФН и/или при иммунодефиците, как правило, инфекция имеет персистирующее течение, что приводит к развитию достаточно серьезных нозологических форм заболеваний, протекающих крайне тяжело, часто с развитием системных осложнений, приводящих к инвалидизации пациента.

Проведены исследования особенностей функционирования системы противовирусной защиты, а также дефекты и нарушения в системе интерферонов у пациентов, страдающих различными моно-, микст-герпесвирусными инфекциями и бактериальными коинфекциями. Выявлены основные клинические синдромы, ассоциированные с этими герпетическими инфекциями, а также преобладающие нозологические формы сопутствующих заболеваний. Среди группы пациентов, страдающих моно-герпесвирусными инфекциями, лидирующее положение занимает аллергический синдром (55%), в то время как в структуре заболеваемости пациентов с микст-герпесвирусными инфекциями преобладают синдром хронической усталости (85%) и инфекционный синдром (68%). Расширенное тестирование состояния основных механизмов противовирусной защиты позволило выявить наиболее часто встречающиеся дефекты функционирования противовирусного иммунитета: нарушения индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ , дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток, в т.ч. ЕКТ, и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропению. Выявленные клинические синдромы и особенности функционирования системы противовирусной защиты позволяют в дальнейшем разработать концепцию комплексной, индивидуализированной, этио- и иммунопатогенетической терапии.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, противовирусная защита, интерферон

Ответственный за переписку:

Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Краснодар, ул. Седина, 4, E-mail: inesterova1@yandex.ru

SPIN: 4714-2488, ORCID: 0000-0002-5339-4504

Халтурина Е.О. SPIN-код: 2813-4952; ORCID: 0000-0002-8948-8983

Для цитирования:

Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст- герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. 22. No 2. С. 226—234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.

For citation:

Nesterova I.V., Khalturina E.O. (2018). Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 226—234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особое положение в структуре инфекционных болезней занимают герпетические инфекции, характеризующиеся широким распространением, высокой частотой вирусоносительства, атипичным течением и разнообразной клинической картиной, сложностями клинико-лабораторной диагностики. Эти инфекции встречаются в виде моно-, микст- и коинфекций и могут протекать бессимптомно (латентно), в острой, хронической персистирующей форме с рецидивирующим течением, а также в форме атипичной хронической активной инфекции (АХА).

Герпесвирусные инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний человека, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*. К этому семейству в настоящее время относятся 8 типов герпесвирусов. Филогенетически эти вирусы относятся к подсемействам: *Alphaherpesvirinae* — вирус простого герпеса (ВПГ) 3 типа и вирус ветряной оспы (*Varicella Zoster Virus*); к *Betaherpesvirinae* — цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирусы человека (ВГЧ) 6 типа А и В, ВЧГ 7 тип; к *Gammaherpesvirinae* — вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), ВЧГ 8 тип (вирус саркомы Капоши) [1, 2]. Вирусы этого семейства имеют множество сходных механизмов и путей передачи, что обуславливает их широкое распространение в человеческой популяции. Инфицирование детей происходит в раннем детском возрасте на фоне формирующейся иммунной системы, что обуславливает особенности течения этих инфекций, высокую частоту встречаемости микст-герпесвирусных инфекций и коинфекций бактериальной и вирусной этиологии, создает условия для пожизненной персистенции вирусов и формирования вирусоносительства [3—5].

Особый интерес среди вирусов этого семейства представляет ВЭБ (ВЧГ 4 типа), который наиболее часто является возбудителем АХА как в виде моно-, так и микст-инфекции. Он обладает тропизмом к нервным и эпителиальным клеткам

и, кроме того, он инфицирует клетки иммунной системы — клетки тимуса, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, В-лимфоциты, обнаруживается и в Т-лимфоцитах. Особенностью ВЭБ является его способность вызывать не только цитолиз, но и пролиферацию инфицированных им В-лимфоцитов [6, 7]. Он обладает сродством к рецептору CD21 В-лимфоцитов, что способствует его специфическому связыванию с ним и проникновению в клетку, где он активно репродуцируется, эксплуатируя различные механизмы самой клетки [8—10].

Одной из их основных особенностей герпесвирусов является пожизненное персистирование возбудителя в организме человека. При этом дальнейшая судьба вируса, а также наличие или отсутствие клинических проявлений заболевания зависят от того, насколько хорошо функционируют противовирусные механизмы иммунной системы и система интерферонов [11—13].

Основной проблемой, возникающей при столкновении организма человека с различными герпесвирусными инфекциями, а особенно с ВЭБ, является наличие дефектов в системе интерферонов и нарушения в иммунной системе по типу иммунодефицита (ИД), которые могут носить как врожденный, генетически обусловленный, так и вторичный — приобретенный характер [14]. При дефектах в системе ИФН и/или ИД, как правило, развиваются достаточно серьезные нозологические формы заболеваний, вызванные герпесвирусами, протекающие крайне тяжело, часто с развитием системных осложнений, приводящих к инвалидизации пациента [15—17].

Главными клиническими особенностями микст-герпетической инфекции являются: длительное ощущение выраженной слабости, хронической усталости; пациентов беспокоят потливость, непостоянные боли в горле, в мышцах и суставах, головные боли, субфебрильная температура, лимфоаденопатия, нарушение сна, снижение памяти, внимания, интеллекта, реже — психогенная депрессия. Нередко имеют место

вирус-ассоциированные повторные ОРВИ, хронические рецидивирующие герпес-вирусные инфекции (ВПГ1, ВПГ2), хронические ЦМВ и ВЧГ6 инфекции, хронические бактериальные и грибковые инфекции [18—20].

Цель: базируясь на результатах комплексного клинико-иммунологического и этиологического исследования, уточнить варианты нарушений иммунных механизмов противовирусной защиты, выявить особенности клинических синдромов, ассоциированных с иммунодефицитом, при моно- и микст-герпесвирусных инфекциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 198 человек в возрасте от 23 до 60 лет, страдающих хроническими моно- и микст-герпесвирусными инфекциями. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики Кубанского государственного медицинского университета, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и на обработку персональных данных.

В комплексе исследования помимо традиционных методов (сбор анамнеза, методы физического обследования, ОАК и пр.) для детекции герпесвирусных инфекций использовались методы

серодиагностики (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV, IgM HSV1/2, IgG HSV1/2) с помощью ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия), а также метод ПЦР тест-системы «АмплиСенс» (Россия) для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Для оценки особенностей функционирования противовирусного иммунитета (иммунограмма, ИНФ-статус и пр.) использовались методы проточной цитофлуориметрии, ИФА. Статистический анализ произведен при помощи программного пакета Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлена частота встречаемости моно- и герпесвирусных инфекций в наблюдаемой группе пациентов.

Согласно полученным данным, моно-герпесвирусными инфекциями страдают 36,6% пациентов, из них 55,5% составляют пациенты с ВЭБ-инфекцией; 35,3% с ВПГ 1 типа и по 11,1% с ВПГ 2 тип и ЦМВ соответственно.

Доминирующее положение в этиологии моно-инфекций занимают ВЭБ (35,4%), ЦМВ (22,5%) и ВПГ 1 типа (19,3%) (рис. 1).

Микст-герпесвирусными инфекциями инфицировано 63,7%.

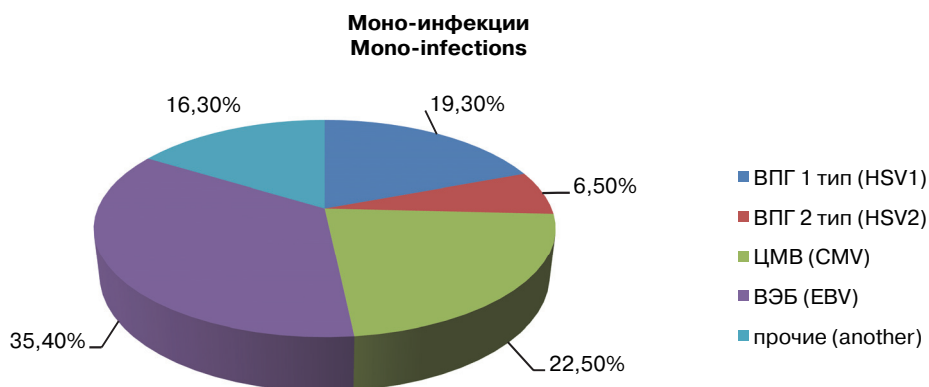


Рис. 1. Этиологическая структура моно-герпесвирусных инфекций / **Fig. 1.** The etiological structure of mono-herpesvirus infections

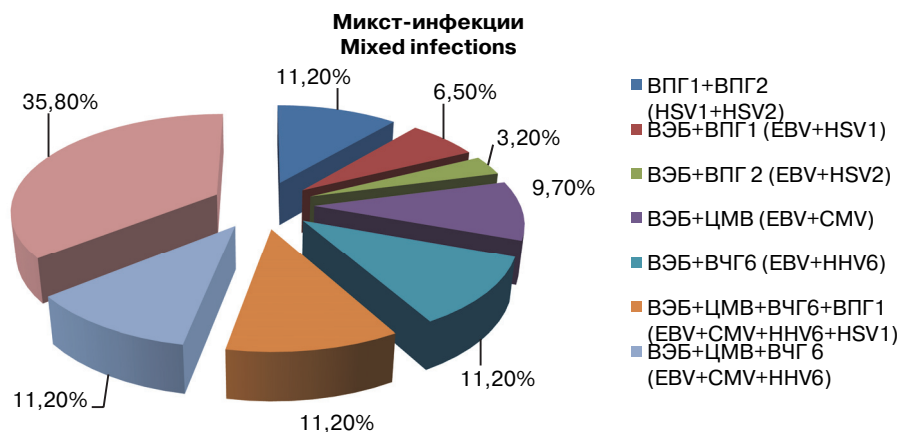


Рис. 2. Этиологическая структура микст-герпесвирусных инфекций / **Fig. 2.** The etiological structure of mixed herpesvirus infections

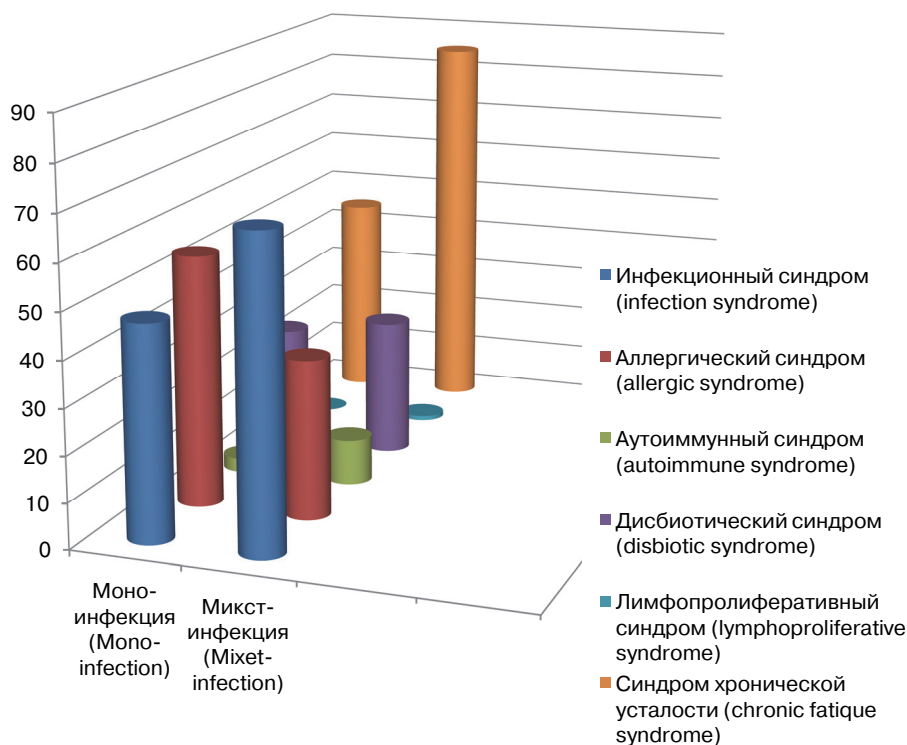


Рис. 3. Основные клинические синдромы, ассоциированные с герпесвирусными инфекциями / **Fig. 3.** The main clinical syndromes associated with herpesvirus infections

В структуре этих инфекций лидируют сочетания ВПГ1 + ВПГ2 тип; ВЭБ + ВЧГ6 тип, ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ6 тип, а также ВЭБ + ЦМВ + + ВЧГ6 тип + ВПГ1 тип — по 11.2%. Далее распределение микст-инфекций по встречаемости сочетаний следующее: ВЭБ + ЦМВ (9,7%); ВЭБ + ЦМВ + ВПГ1 (4,8%); ВЭБ + ЦМВ + ВПГ2 (3,2%) (рис. 2).

Анализ имеющихся сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов, страдающих моно- и микст-герпетическими инфекциями, позволил выделить 5 основных синдромов, которые встречаются наиболее часто. К этим синдромам относятся: синдром хронической усталости (СХУ), инфекционный, аллергический, аутоиммунный и дисбиотический синдром (рис. 3).

Среди группы пациентов, страдающих моногерпесвирусными инфекциями, лидирующее положение занимает аллергический синдром (55%), в то время как в структуре заболеваемости пациентов с микст-герпесвирусными инфекциями преобладают синдром хронической усталости (85%) и инфекционный синдром (68%).

В настоящее время в медицине роль вирусной инфекции как этиологического фактора в развитии СХУ считается доказанной. СХУ зачастую имеет разнообразные клинические проявления. Пациентов беспокоят:

- ◆ длительный субфебрилитет;
- ◆ боль и дискомфорт в горле;
- ◆ повышенная потливость, зябкость;
- ◆ головные боли, мигрени;
- ◆ регионарная лимфоаденопатия;
- ◆ неврологические расстройства (парестезии, синестезии, нарушения чувствительности, снижение мышечного тонуса и др.);
- ◆ повышенная утомляемость, значительное снижение работоспособности;
- ◆ нарушение памяти, процессов запоминания, нарушения концентрации внимания;
- ◆ головные боли, боли в суставах, миалгии;
- ◆ повышенная утомляемость, неадекватная физической или психоэмоциональной нагрузке;
- ◆ нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость);
- ◆ рассеянность, раздражительность;
- ◆ панические атаки, расстройства настроения; эмоциональная лабильность; психогенная депрессия и пр;
- ◆ ломкость ногтей, выпадение волос.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у всех пациентов, страдающих СХУ, на фоне моно- или микст-герпес-вирусных инфекций в 100% случаев наблюдаются разнообразные моно- или комбинированные дефекты функционирования иммунной системы — иммунодефициты, редко — врожденного, но чаще приобретенного характера, в том числе и различные дефекты системы интерферонов. Эти нарушения ассоци-

ированы с клиническими синдромами, которые, как правило, сопровождают иммунодефицит.

В структуре инфекционного синдрома среди этиологических факторов наиболее часто наблюдаются бактериальные и вирусные коинфекции. Локализация инфекционно-воспалительного процесса может быть различна, но в преобладающем большинстве случаев имеет место поражение органов верхних и нижних дыхательных путей (хронический тонзиллит, фарингит, синусит, бронхит), кожи и ее придатков (пиодермии, фурункулезы).

Аллергический синдром занимает второе место по частоте встречаемости и обнаруживается у 55% пациентов с моно- и 35% с микст-герпесвирусными инфекциями. В структуре аллергических заболеваний преобладают топические проявления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (аллергические риниты, аллергические фарингиты, аллергические синуситы, бронхиальная астма), аллергические заболевания кожи (атопический дерматит, хроническая крапивница, контактный дерматит), гастроинтестинальные проявления на фоне пищевой аллергии.

При анализе структуры аутоиммунного синдрома лидирующее положение занимает аутоиммунное поражение щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит.

Синдром дисбиотических нарушений включает в себя нарушения микробиома толстой кишки, который диагностируется при моно- и микст-герпесвирусных инфекциях в 26% и 30% случаев соответственно.

Лимфопролиферативный синдром выявлен в 1% случаев при микст-герпесвирусной инфекции.

Детальный анализ параметров, характеризующих состояние особенностей функционирования иммунной системы и системы интерферонов у пациентов с герпес-вирусными инфекциями, выявил ряд нарушений в системе противовирусного иммунитета. При этом наиболее выраженные дефекты были обнаружены у пациентов

с микст-герпесвирусными инфекциями. Среди них наиболее патогномичными являются:

— нарушения в системе интерферонов: дефицит индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ ;

— нарушения естественных «киллерных» клеток (CD3⁺CD8⁺, CD8⁺CD25⁺; CD16⁺CD56⁺; CD16⁺CD56⁻) дефицит их количества и/или функции (цитотоксичности);

— снижение уровня антител класса IgG;

— нарушения нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения, нарушение фагоцитарной и оксидантной активности);

— нарушения Т-лимфоцитов — дефицит CD3⁺CD8⁺; дефекты активации CD3⁺CD8⁺: дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию CD3⁺CD8⁺CD25⁺ и/или CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺.

Снижение индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ имелось у 100% пациентов и было более выраженным, чем при моно-инфекции, ВПГ1 или ВЭБ (табл. 1).

Наиболее выраженные и комбинированные нарушения со стороны различных звеньев противовирусной защиты характерны для ассоциации ВПГ 1/2 и АХА и ВЭБ инфекции.

Таблица 1 / Table 1

Дефекты функционирования иммунной системы и системы интерферонов, ассоциированные с различными микст-герпесвирусными инфекциями / Defects in the functioning of the immune system and interferon system associated with various mixed herpesvirus infections

Маркер / Marker	Частота встречаемости нарушений (в %) / Frequency of defect occurrence (%)
1. Дефекты продукции интерферонов / Defects in interferon production	100
1.1. Индуцированный ИФН- α / Induced IFN- α	100
1.2. Индуцированный ИФН- γ / Induced IFN- γ	100
1.3. Сывороточный ИФН- α / Serum IFN- α	28,2
1.4. Сывороточный ИФН- γ / Serum IFN- γ	23,5
2. Дефекты гуморального звена / Defects of humoral arm	52,4
2.1. Дефицит сывороточных IgA, M, G / Deficiency of serum IgA, M, G	52,4
3. Дефекты клеточного звена / Defects of cellular arm	
3.1. Дефицит В-лимфоцитов / Deficiency of B-lymphocytes	5,3
3.2. Дефицит ЕКК (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ ; CD56 ⁺ DR ⁺) / Deficiency of EKK (CD3-CD56+CD16+; CD56+DR+)	92,4
3.3. Дефицит Т-лимфоцитов / Deficiency of T-lymphocytes	
3.3.1. Дефицит CD3 ⁺ CD4 ⁺ ; CD3 ⁺ CD8 ⁺ ; CD3 ⁺ CD56 ⁺ / Deficiency of CD3 ⁺ CD4 ⁺ ; CD3 ⁺ CD8 ⁺ ; CD3 ⁺ CD56 ⁺	89,5
3.3.2. Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию: CD4 ⁺ HLADR, CD8 ⁺ HLADR, CD56 ⁺ HLADR / Inadequate response to a virus infection: CD4 ⁺ HLA DR, CD8 ⁺ HLA DR, CD56 ⁺ HLA DR	75,2
4. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов / Defects of neutrophilic granulocytes	82,3
4.1. Нейтропения / Neutropenia	98,4

Выявлены нарушения и дисбаланс в популяционном составе лимфоцитов крови: дефицит CD3⁺CD8⁺ клеток — 70%, NK — 80%; ЕКТ — 67%. В ОАК — нейтропения и лимфоцитоз в 100% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости микст-герпесвирусных инфекций. Показано, что при моно- и микст-герпесвирусных инфекциях, кроме клинических проявлений, характерных для каждого вида герпес-вирусной инфекции, наблюдаются различные клинические синдромы, характерные как для врожденного, так и для приобретенного иммунодефицита: инфекционный, аллергический, аутоиммунный, неопластический, дисбиотический, поствирусный СХУ. При этом если при моно-герпесвирусной инфекции чаще наблюдается аллергический синдром, то при микст-герпес-вирусных инфекциях (ВЭБ, ЦМВ, ВЧГБ) превалирует СХУ. Расширенное тестирование состояния основных механизмов противовирусной защиты позволило выявить наиболее часто встречающиеся дефекты функционирования противовирусного иммунитета: нарушения индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ, дефицит цитотоксических Т лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток, в том числе ЕКТ, и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропению.

Мы полагаем, что полученные в ходе настоящего исследования этиологические данные позволили уточнить преобладание герпес-вирусных коинфекций над моно-инфекцией, что в дальнейшем должно учитываться при назначении моно- или комбинированной этиотропной терапии, выявленные дефекты функционирования иммунной системы и системы интерферонов обуславливают потерю контроля иммунной защиты над вирусами, что ведет к возникновению неконтролируемой высокой репликативной активности вирусов и формированию клинических синдромов, характерных для иммунодефицита,

в частности, такого тяжелого по клиническим проявлениям синдрома, как СХУ.

Обобщая полученные данные, можно предположить, что уточненные клинические синдромы и выявленные особенности функционирования системы противовирусной защиты, а также дефекты и нарушения в системе интерферонов у пациентов, страдающих различными моно-, микст-герпесвирусными инфекциями, позволяют наметить цели и в дальнейшем разработать концепцию комплексной, индивидуализированной, этио- и иммунопатогенетической терапии. Разработка методов интерфероно- и иммунотерапии, направленных на восстановление противовирусных механизмов иммунной защиты и системы интерферонов, повлечет за собой снижение или полное прекращение репликативной активности вирусов и позволит восстановить контроль иммунной системы над персистирующими в организме герпес-вирусами, а следовательно, добиться регрессии герпес-вирусной инфекции и клинических проявлений болезни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell // *Immunity*. 2000. 13. P. 497—506.
2. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus // *Annu Rev Immunol*. 2007. 25. P. 587—617.
3. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection // *J Med Virol*. 2001. 64:141—8.
4. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape // *J Clin Virol*. 2006. 37(Suppl 1):S4—10.
5. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Comoli P., Rosato A. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders // *Haematologica*. 2010. 95(10). P. 1769—1777.
6. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection // *Herpesviridae*. 2010. 2(1). P. 1.
7. Pizzigallo Eligio, Racciatti Delia, and Gorgoretti Valeria. EBV Chronic Infections // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010. 2(1).

8. *Randall R.E., Goodbourn S.* Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *J. Gen. Virol.* 2008. 89. P. 1—47.
9. *Wu L., Fossum E., Joo C.H., Inn K.S., Shin Y.C., Johansen E., Hutt-Fletcher L.M., Hass J., Jung J.U.* Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon // *J Virol.* 2009. 83(2). P. 1140—1146.
10. *Воробьев А.А., Киселевский М.В., Халтурина Е.О.* Иммунная система // *Иммунология.* 2001. № 6. С. 15.
11. *Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., Luzuiaga K. et al.* Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells // *J. Virol.* 2012. Vol. 88. № 22. P. 12330—12340.
12. *Olson D., Huntington M.K.* Co-infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature // *S D Med.* 2009. V. 62. № 9. P. 351—353.
13. *Xia Wang et al.* Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis // *Virol. J.* 2010.V. 7. P. 247.
14. *Bravender T.* Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis // *Adolesc. Med. State Art Rev.* 2010. V. 21. № 2. P. 251—264.
15. *Юлиш Е.И.* Персистирующие инфекции и человек: стратегия взаимоотношений // *Здоровье ребенка.* 2009. № 4. С. 114—122.
16. *van de Berg P.J.E.J., Griffiths S.J., Yong, S-L, Macaulay R., Jackson S., Henson S.M., ten Berge I.J.M., Akbar A.N., van Lier A.W.* Cytomegalovirus Infection Reduces Telomere // *J. Immunol.* 2010. 184: 3417—3423.
17. *Poon S.S., Lansdorp P.M.* // *Current Protocols in Cell Biology.* 2001. 12:18.4:18.4.1—18.4.21.
18. *Fukumoto H., Kanno T., Hasegawa H., Katano H.* Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection // *Front Microbiol.* 2010. 2: 175.
19. *Kutok J., Wang F.* Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases // *Annu Rev Pathol.* 2006. P. 375—404.
20. *Levin L., Munger K., O'Reilly E., Falk K., Ascherio A.* Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis // *Ann Neurol.* 2010. 67: 824—830.

Поступила 08.05.2018
Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234

MONO- AND MIXED-HERPESVIRUS INFECTIONS: ASSOCIATION WITH CLINICAL SYNDROMES OF IMMUNODEFICIENCY

I.V. Nesterova¹, E.O. Khalturina²

¹Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russia

²Sechenov University, Moscow, Russia

Abstract. In recent years, the number of hard diagnosed, polysymptomatic and polysyndrome conditions and diseases caused by mono- and mixed-herpes infections has sharply increased in the practice of physicians of all specialties.

The clinical aspects of the close attention of physicians, virologists and epidemiologists to this viral family are due not only to the onset of atypical forms of these infections, but also to the emergence of the relative new concept of “active chronic atypical infection” caused by herpesviruses and in particular the Epstein-Barr virus. We observed 198 people of both sexes aged between 23 and 60 years, suffering from mono- and mixed herpetic infections (EBV, CMV, HSV ¹/₂, and HSV type 6). 36% of these, suffered from mono-herpesvirus infections, mixed-herpesvirus infections were diagnosed in 63.7% of cases.

A study of functioning characteristics of antiviral protection system as well as defects and disorders in the system of interferons was carried out in patients suffering from various mono-, mixed herpes virus infections and bacterial co-infections. The main clinical syndromes associated with these herpetic infections, as well as prevailing nosological forms of concomitant diseases were revealed. The revealed clinical syndromes and functioning characteristics of an antiviral protection will allow developing of a conceptual, individualized, etio- and immunopathogenetic therapy.

Key words: herpesvirus infection, antiviral defence, interferon

Correspondence Author:

Nesterova I.V. PhD, MD, Professor of the Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russia, ul. Sedina, 4,

E-mail: inesterova1@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5339-4504

KhalturinaE.O. ORCID: 0000-0002-8948-8983

REFERENCES

1. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. 2000. 13: 497—506.
2. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol*. 2007. 25, P. 587—617.
3. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J Med Virol*. 2001.64:141—8.
4. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006. 37(Suppl 1):S4—10.
5. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Comoli P., Rosato A. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*. 2010.95(10). P. 1769—1777.
6. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae*. 2010. 2(1). P. 1.
7. Pizzigallo Eligio, Racciatti Delia, and Gorgoretta Valeria. EBV Chronic Infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010. 2(1).
8. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol*. 2008. 89. P. 1—47.
9. Wu L., Fossum E., Joo C.H., Inn K.S., Shin Y.C., Johannsen E., Hutt-Fletcher L.M., Hass J., Jung J.U. Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon. *J Virol*. 2009. 83(2). P. 1140—1146.
10. Vorobiev A.A., Kiselevskiy M.V., Khalturina E.O. Immune system. *Immunology*. 2001. № 6. P. 15.
11. Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., Luzuiga K. et al Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J. Virol*. 2012. Vol. 88. № 22. P. 12330—12340.
12. Olson D., Huntington M.K. Co-infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. *S D Med*. 2009. V. 62. № 9. P. 351—353.
13. Xia Wang et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol. J*. 2010. V. 7. P. 247.
14. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc. Med. State Art Rev*. 2010. V. 21. № 2. P. 251—264.
15. Ulish E.I. Persistence of infections and human: relationship strategy. *Child health*. 2009. № 4. P. 114—122.
16. van de Berg P.J.E.J., Griffiths S.J., Yong, S-L, Macaulay R., Jackson S., Henson S.M., ten Berge I.J.M., Akbar A.N., van Lier A.W. Cytomegalovirus Infection Reduces Telomere. *J. Immunol*. 2010, 184: 3417—3423.
17. Poon S.S., Lansdorp P.M. Current Protocols in Cell Biology. 2001. 12:18.4:18.4.1—18.4.21.
18. Fukumoto H., Kanno T., Hasegawa H., Katano H. Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. 2010. *Front Microbiol* 2: 175.
19. Kutok J., Wang F. Spectrum of Epstein—Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006. P. 375—404.
20. Levin L., Munger K., O'Reilly E., Falk K., Ascherio A. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010. 67: 824—830.

Received 08.05.2018

Accepted 31.05.2018

ОБЪЯВЛЕНИЕ О РЕТРАКЦИИ

По просьбе авторов и на основании решения редакционной коллегии журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина» от 21 февраля 2018 г. отзывается статья «СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ ПАХОВО-МОШОНОЧНОЙ ГРЫЖИ» (клиническое наблюдение) А.В. Протасов, З.С. Каитова из журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина», 2015 г., № 2. Стр. 113—118.



ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА»

Журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» издается с 1997 года с периодичностью 4 номера в год.

Журнал публикует оригинальные статьи по различным медико-биологическим проблемам, включая научные обзоры.

Все материалы, поступившие в редакцию журнала, проходят обязательное двойное слепое рецензирование (рецензент не получает информации об авторах рукописи, авторы рукописи не получают информации о рецензентах).

Первичное рецензирование статей осуществляется членами редакционной коллегии и редакционного совета журнала, затем статья передается двум рецензентам, которые являются ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины. Все рецензенты должны иметь не менее 5 публикаций по тематике статьи в рецензируемых изданиях в течение последних 3 лет. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает редакционная коллегия. Срок рецензирования составляет до 2-х недель.

Каждый рецензент имеет право отказаться от рецензии в случае наличия явного конфликта интересов, отражающегося на восприятии и интерпретации материалов рукописи. По итогам рассмотрения рукописи рецензент дает следующие рекомендации о дальнейшей судьбе статьи (каждое решение рецензента обосновывается):

— статья рекомендуется к публикации в настоящем виде;

— статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков;

— статья нуждается в дополнительном рецензировании другим специалистом;

— статья не может быть опубликована в журнале.

Редакция журнала по электронной почте направляет автору заключения рецензентов. В случае наличия рекомендаций по доработке рукописи редакция предлагает учесть их при подготовке нового варианта рукописи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработка статьи должна занимать не более месяца с момента отправки электронного сообщения авторам о необходимости внесения изменений. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

В случае отказа авторов от доработки материалов они должны в письменной или устной форме уведомить редакцию о своем отказе от публикации статьи. Если авторы не возвращают доработанный вариант по истечении месяца со дня отправки рецензии, даже при отсутствии сведений от авторов с отказом от доработки статьи, редакция снимает ее с учета. В подобных ситуациях авторам направляется соответствующее уведомление о снятии рукописи с регистрации в связи с истечением срока, отведенного на доработку.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Если у автора и рецензентов возникли неразрешимые противоречия относительно рукописи, редколлегия вправе направить рукопись на дополнительное рецензирование. В конфликтных ситуациях принятие окончательного решения остается за редакционной коллегией.

Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной колле-

гии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте, в письме приводятся основания для отказа в публикации.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала не менее 5 лет. Рецензии на рукописи в открытом доступе не публикуются и используются только во внутреннем документообороте редакции, а также при общении с авторами.

Работы должны представляться в редакцию журнала в электронном и напечатанном виде. Печатный экземпляр статьи на последней странице рукописи должен быть подписан всеми авторами.

В одном номере публикуется не более двух статей от одного автора (соавтора).

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: резюме, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы.

Печатное поле одной страницы должно занимать площадь 13,5 × 21,4 см. Для этого в компьютере устанавливаются следующие параметры страниц: размер бумаги А4, поля верхнее — 2,5 см, нижнее — 5,8 см, левое и правое — 3,75 см.

Используется редактор Microsoft Word. Шрифт Times New Roman. Печать — через один интервал. Название статьи — шрифт 10, жирный, **ПРОПИСНЫЕ** буквы. Далее через интервал по центру строки указываются инициалы и фамилии автора (авторов) шрифтом 11, жирным (например, **А.В. Иванов**), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 9, прямым, простым (например, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; Институт водных проблем РАН, Москва, Россия).

Перед текстом статьи помещается резюме на русском языке шрифтом 8, прямым. В нем должны быть очень кратко отражены суть про-

блемы (чему посвящена работа), используемые материалы и методы, основные полученные результаты. Объем аннотации — около 200—250 слов. В конце аннотации приводятся ключевые слова (словосочетания). Здесь же приводится информация автора, ответственного за переписку: Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание. Название и адрес организации, телефон, e-mail. Укажите, пожалуйста, идентификатор ORCID каждого автора (подробнее тут: <http://orcid.org/>), и SPIN-код eLibrary (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp). Далее — текст статьи шрифтом 10 прямым через 1 интервал. В статьях, где приводятся клинические примеры, описания случаев должны печататься шрифтом 9.

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается на первой странице статьи внизу после горизонтальной черты.

Абзацы должны начинаться с отступом от левого края в 0,5 см. Ссылки на цитируемую литературу заключаются в квадратные скобки и размещаются в конце предложения до знака препинания с нумерацией в порядке цитирования.

Введение содержит обоснование цели и задач, а также актуальность проведенного исследования.

Материалы и методы могут содержать подзаголовки. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т.д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института). В медицинских исследованиях обязательно указывается, что исследование одобрено этическим комитетом соответствующего учреждения и у всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных. В экспериментальных исследованиях с использованием животных указывается, что исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург,

Франция, 1986). Обязательно указываются способы статистической обработки данных.

Результаты могут содержать подзаголовки, излагают суть проведенных исследований.

В **обсуждении** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

После текста статьи через 1 интервал по центру страницы под заголовком «**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**» (шрифт 10, жирный, **ПРОПИСНЫЕ** буквы) приводится список цитируемых в работе литературных источников в порядке их цитирования. Фамилии и инициалы авторов цитируемых работ, названия статей, книг, издательство, выходные данные — шрифтом 9 прямым, форматирование — по ширине страницы.

Литературные источники представляются следующим образом:

Для статей. Фамилии и инициалы авторов. Название статьи // Название журнала. Год. Номер (том) выпуска. Номер журнала. Страницы начала — конца статьи. Если нет номера (тома) выпуска, то указывается только номер журнала (прямым шрифтом).

Для книг. Фамилии и инициалы авторов. Название книги. Место издания: Название издательства (без кавычек). Год издания. Число страниц в книге (прямой шрифт).

Примеры:

1. Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А. Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2007. № 3. С. 55—58.

2. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // J Hypertens. 2008. V. 6. № 9. P. 711—717.

3. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 328 с.

Далее через два интервала приводится **на английском языке** полный перевод названия статьи (шрифтом 10, жирным, по центру страницы, про-

писными буквами), через интервал — фамилии и инициалы автора (авторов), ниже — место работы, город и страна каждого автора, перевод аннотации и ключевых слов теми же шрифтами, что и на русском языке. При необходимости аннотация на английском языке может быть несколько расширена. Идентификатор ORCID указывается для каждого автора. Затем по центру страницы под заголовком «**REFERENCES**» следует полный перевод на английский язык всех цитируемых в статье литературных источников.

Таблицы размещаются в необходимом месте текста и печатаются шрифтом, позволяющим читать их без затруднения, при этом таблица не должна выходить на поля и переходить на следующую страницу. Большие таблицы могут быть размещены в тексте на отдельной странице в альбомной ориентации. Обязательно указывать номер таблицы и ее название над таблицей на русском и английском языках. Каждая таблица должна быть пронумерована. Заголовки столбцов и строк в каждой таблице пишутся на двух языках — русском и **английском**.

Рисунки должны быть вставлены в текст, используя только редакторы, надежно совместимые с редактором «Word» (номер рисунка, его название и необходимые пояснения указывать обязательно шрифтом 10 под рисунком). Названия рисунков, легенда и подписи к ним также пишутся на двух языках — русском и **английском**.

В списке литературы должны быть представлены только цитируемые в статье источники. Список литературы в оригинальной статье должен включать около 20 источников, в обзоре литературы — не лимитируется.

Журнал имеет рубрики со следующими объемами материалов в указанном формате (включая таблицы и рисунки):

1) статьи, посвященные экспериментальным, теоретическим и клиническим исследованиям — 6—12 страниц;

2) случаи из практики — до 3 страниц;

3) краткие сообщения — до 3 страниц;

4) обзоры литературы — до 10—15 страниц.

Статьи, оформленные не по правилам, к публикации не принимаются.

К рукописи, подаваемой в журнал, авторы в обязательном порядке прикладывают справку о результатах проверки на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ». При выявлении неправомерных заимствований, а также при низком коэффициенте оригинальности текста (< 85%) рукопись отклоняется от публикации.

Выявление плагиата идей и плагиата данных проводится в рамках научного рецензирования,

а также после публикации рукописей — по факту обращения читателей с соответствующими заявлениями. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет отозвана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не в соответствии с требованиями журнала, возвращаются авторам на доработку без рассмотрения рецензентами.

Адрес редакции журнала:

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая 8. РУДН,

Медицинский факультет

Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина»

Телефон: +7 9104651537

E-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org



XII WORLD CONGRESS ON ASTHMA, COPD AND IMMUNOPATHOLOGY

Moscow, Russia

October 18-21, 2018



**M
O
S
C
O
W**

www.wipocis.org



XII WORLD ASTHMA, ALLERGY & COPD FORUM

Saint Petersburg, Russia

June 28 – July 2, 2019

SAINT PETERSBURG



www.wipocis.org
open from November 20, 2018