

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 2, 2021

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Роскомнадзора по Челябинской области Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953 от 20 мая 2013г.

Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция и издательство журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в типографии Южно-Уральского Государственного гуманитарно-педагогического университета, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69

Номер подписан в печать 05.10.2021 г. Фактически 05.10.2021 г. Дата выхода 05.10.2021 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+
Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

Главный редактор:

Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)
Заместитель главного редактора
Аклеев А.А., д.м.н.

Редакционный совет:

Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)
Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)
Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:

Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Арифов С.С., д.м.н., профессор (Узбекистан)
Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)
Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)
Гизингер О.А., д.б.н., профессор (Москва)
Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)

Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)
Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)
Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)
Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)
Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)
Сергеева И.Г. д.м.н., профессор (Новосибирск)
Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)
Шишкова Ю.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:

Семенова Н.В.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 2, 2021

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the Department of Roskomnadzor for the Chelyabinsk Region of the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Field of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage. Certificate of registration of the mass media PI no. TU74-00953 dated May 20, 2013.

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles Russian Ministry of Education and Science

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:
"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"
tel: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

With the information support:
The Ministry of health of the Chelyabinsk region
Of the "South Ural state medical University"

Publisher:
The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080 Room signed print on schedule 05.10.2021. In fact 05.10.2021. Release date 05.10.2021.
Distributed free of charge. Subscription index: II5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies
Published at least 2 times a year

Editor in chief:
Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Deputy editor in chief:
Akleev A.A.

Editorial Board:
Dolgushin I. I., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)
Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:
Abramovskih O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)

Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa) Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk) Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
Frantseva O. V.

Содержание

Блинова Е.А., Аклеев А.А., Кодинцева Е.А., Аклеев А.В. Исследование функционального состояния системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц с облигатными формами предраковых заболеваний, подвергшихся хроническому радиационному воздействию -----	4
Семенов Ю.А., Казачков Е.Л., Веряскина Ю.А., Чижовская А.В. Профиль экспрессии микроРНК в плазме крови беременных женщин с высоким и низким риском спонтанных преждевременных родов и перинатальных потерь -----	18
Казачков Е.Л., Ильина Т.Е., Сергейко С.В. Экспрессия микро-РНК в диагностике фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: обзор литературы и собственное наблюдение -----	24
Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Сигнальные молекулы оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» как маркеры тяжести течения расстройств аутистического спектра -----	34
Семёнов Ю.А., Казачков Е.Л., Веряскина Ю.А., Чижовская А.В., Сычугов Г.В. Патологоанатомическая и молекулярно-биологическая характеристика плацент при преждевременных родах с различными перинатальными исходами -----	41
Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., Кузнецова А.И Отдаленные результаты лечения пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга -----	51
Нефедьева Ю.В., Зиганшин О.Р. Опыт терапии псориаза гепатопротектором -----	61
Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., Бакиров Б.А. Частота поражения волосистой части головы у пациентов с псориатическим артритом -----	68

Солодянкина М.Е., Солодянкин Е.Е. Диагностические критерии и кинезиотерапевтические технологии в медицинской реабилитации болевого синдрома плече-лопаточного региона миофасциального генеза -----	78
Белова Е.В., Белов Д.В., Пешиков О.В. Послеоперационные кровотечения (гемоперикард, тампонада) в кардиохирургии -----	88
Safarov O. Effect of an oral health preventive protocol on salivary parameters and gingival health of children with type 1 diabetes -----	96
К 80-летию А.Д. Юцковского -----	101
Требования к оформлению материалов -----	103

УДК 571.27

Для ссылки: Блинова Е.А Исследование функционального состояния системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц с облигатными формами предраковых заболеваний, подвергшихся хроническому радиационному воздействию / Е.А. Блинова,^{1,2} А.А. Аклеев,³ Е.А. Кодинцева.^{1,2}, А.В. Аклеев.^{1,2} // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С.5-17.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, МОНОЦИТОВ И НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ У ЛИЦ С ОБЛИГАТНЫМИ ФОРМАМИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Блинова Е.А.^{1,2}, Аклеев А.А.³, Кодинцева Е.А.^{1,2}, Аклеев А.В.^{1,2}

¹ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России», 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68А

²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

THE STUDY OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE SYSTEM OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES, MONOCYTES AND NATURAL KILLERS IN CHRONICALLY EXPOSED INDIVIDUALS WITH OBLIGATE FORMS OF PRE-MALIGNANT CONDITIONS

Blinova E.A.^{1,2}, Akleyev A.A.³, Kodintseva E.A.^{1,2}, Akleyev A.V.^{1,2}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, 454141, 68A Vorovsky st.

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, 454001, 129 Bratiev Kashirinykh st.

³South Ural State Medical Academy, Chelyabinsk, 454092, 64 Vorovsky st.

РЕЗЮМЕ

Облигатные формы предраковых заболеваний, как правило, предшествуют развитию онкологических заболеваний. Одними из факторов, инициирующих канцерогенную трансформацию, могут быть радиационно-индуцированные изменения в системе противоопухолевого иммунитета.

Целью исследования была количественная и функциональная оценка системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию и имеющих облигатные формы предраковых заболеваний.

У облученных лиц с облигатными формами предраковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, женской репродуктивной системы и мочевыводящей системы проводился анализ показателей врожденного иммунитета (количество лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, базофилов, моноцитов и натуральных киллеров в периферической крови), а также оценивались показатели функциональных характеристик системы нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Группу сравнения составили облученные лица, проживающие в сходных социально-экономических условиях, без диагностированных на момент исследования предраковых заболеваний.

По результатам исследования было установлено, что у лиц с облигатными формами предраковых заболеваний статистически значимо повышено абсолютное и относительное количество натуральных киллеров (CD3–CD16+56+ клетки) в крови относительно группы сравнения. При анализе дозовых зависимостей в группе облученных лиц с предраковыми заболеваниями относительное количество базофилов отрицательно коррелировало с дозой облучения красного костного мозга (ККМ), тимуса и периферических лимфоидных органов. В группе сравнения корреляционные зависимости с дозовыми характеристиками установлены для функциональных показателей системы нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Спектр выявленных корреляций показателей иммунитета с дозой облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов уникален для группы хронически облученных лиц с предраковой патологией и без таковой в анамнезе.

Ключевые слова: хроническое облучение, предраковые заболевания, врожденный иммунитет, маркеры канцерогенеза

SUMMARY

Obligate forms of pre-malignant conditions, as a rule, precede the development of cancers. One of the factors initiating malignant transformation could be radiation-induced changes in the antitumor immunity.

The objective of the study was quantitative and functional assessment of the system of neutrophilic granulocytes, monocytes and natural killers in chronically exposed persons with obligate forms of pre-malignant conditions.

The parameters of innate immunity (the number of peripheral blood leukocytes, neutrophilic granulocytes, basophils, monocytes and natural killers) as well as the parameters of the functional characteristics of the system of neutrophilic granulocytes and monocytes were analyzed in exposed individuals with obligate forms of pre-malignant conditions of the gastrointestinal tract, female reproductive system and urinary system.

The comparison group consisted of exposed individuals living in similar socio-economic conditions without pre-malignant conditions diagnosed at the time of the study.

Based on the research findings, it was stated that individuals with obligate forms of pre-malignant conditions had a statistically significant increase in the absolute and relative number of natural killers (CD3 – CD16 + 56 + cells) relative to that in the comparison group.

The analysis of dose dependences in the group of exposed individuals with pre-malignant conditions revealed negative correlation between relative number of basophils and exposure dose to RBM, thymus, and peripheral lymphoid organs. In the comparison group, correlations with doses were registered for the functional parameters of the system of neutrophilic

granulocytes and monocytes. The spectrum of the observed correlations of immunity parameters with dose to RBM, thymus, and peripheral lymphoid organs is unique for the group of chronically exposed individuals with and without pre-malignant conditions in medical history.

Keywords: chronic exposure, pre-malignant conditions, innate immunity, markers of carcinogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Предполагается, что в развитии отдаленных эффектов радиационного воздействия важную роль играет индуцированное ионизирующей радиацией хроническое воспаление, обусловленное пострadiационными нарушениями системного иммунитета [1]. Эти нарушения могут приводить к развитию различных патологических состояний, в том числе онкологических заболеваний (лейкозы, солидные раки).

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске развития онкологических заболеваний и смертности от злокачественных опухолей и лейкозов у хронически облученных лиц из когорты реки Течи [2, 3].

Во многих случаях развитию рака предшествуют предраковые заболевания, которые в зависимости от частоты перехода в онкологические заболевания делятся на облигатные и факультативные. Факультативные предраки редко трансформируются в онкологические заболевания, в то время как при облигатных формах предраковых заболеваний риск возникновения рака крайне высок и может достигать 95% [4]. Среди провоцирующих факторов могут быть как экзогенные (например, ионизирующая радиация, химические раздражители, биологические факторы), так и эндогенные, к которым относится иммунная система (ИС) и генетические особенности.

Хорошо известно, что факторы врожденного иммунитета участвуют в противоопухолевой защите организма. К настоящему времени установлено, что нейтрофилы, моноциты и НК-клетки представляют собой не только высокопрофессиональные киллеры, способные распознавать, лизировать и элиминировать из организма широкий круг патогенов, опухолевые, стареющие и мутантные клетки, но и оказывают мощное регуляторное воздействие на макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, эндотелиоциты, фибробласты, систему комплемента, калликреин-кининовую систему, систему фибринолиза, а также влияют на функционирование отдельных органов и систем [5]. Кроме того, эксперименты на мышах SR/CR, способных поддерживать высокоэффективный ответ врожденного иммунитета на летальные дозы трансплантируемых раковых клеток, показали высокую противоопухолевую активность не только НК-клеток и макрофагов, но и нейтрофильных гранулоцитов [6].

Однако, опухолевая трансформация может быть реализована через различные патогенетические механизмы и сигнальные пути вследствие повреждения ИС (радиацией или другими факторами) или изменений в опухолевых клетках вследствие иммуноредактирования опухоли [7, 8]. Так, нейтрофилы и моноциты под влиянием опухолевого микроокружения могут секретировать факторы роста, стимулировать продукцию эндотелиоцитами факторов ангиогенеза, тем самым способствуя инвазивному росту опухоли, ее васкуляризации и метастазированию [9, 10].

В ранее проведенных исследованиях у облученных лиц с облигатными формами предраковых заболеваний органов дыхания и женской половой сферы наблюдалось сни-

жение активности Т-звена иммунитета и повышение фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов. Вероятно, подобные изменения иммунитета могут быть одним из факторов повышенного риска развития рака [11].

Целью настоящего исследования являлась количественная и функциональная оценка системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию и имеющих облигатные формы предраковых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика обследованных групп. В исследование было включено 180 облученных жителей прибрежных сел реки Течи, имеющих диагностированные облигатные формы предраковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, женской репродуктивной системы и мочевыводящей системы [4, 12]. Среди них у 87 человек были диагностированы дермоидные кисты почек (код по МКБ 9 – 593.2), у 52 человек – хронический атрофический гастрит (код по МКБ 9 – 535.1), у 13 пациентов – эзофагит (код по МКБ 9 – 530.1), у 10 человек – болезнь Менетрие (код по МКБ 9 – 535.2), у 6 человек – полипы шейки матки (код по МКБ 9 – 622.7), у 5 пациентов – болезнь Крона (код по МКБ 9 – 555.1), у 3 человек выявлялась лейкоплакия наружных женских половых органов (код по МКБ 9 – 624.0). По одному пациенту имели следующие диагнозы на момент обследования: аденоматозные полипы желудка (код по МКБ 9 – 211.0), гиперплазия эндометрия (код по МКБ 9 – 621.3), доброкачественная дисплазия молочной железы (код по МКБ 9 – 217, 610) или пролиферирующая лейкоплакия с атипией эпителиальных клеток шейки матки (код по МКБ 9 – 622.2).

Группу сравнения составили 165 облученных лиц без диагностированных предраковых заболеваний на момент обследования. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Для всех обследованных людей были сформированы следующие критерии включения в исследование:

- 1) Постоянное проживание в одном из 41 сел, расположенных на побережье реки Течи, в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 года.
- 2) Наличие рассчитанных индивидуальных кумулятивных доз облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов на основе дозиметрической системы TRDS-2016.
- 3) Отсутствие аутоиммунных, острых или хронических (период обострения) воспалительных заболеваний, гемобластозов, почечной или печеночной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 3-х месяцев.
- 4) Отсутствие приема антибиотиков, глюкокортикоидов и цитостатиков, а также рентгенологического обследования в течение последних 6 месяцев.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Характеристика групп		Облученные лица с предраком N=180	Облученные лица, не имеющие предрака N=165
Возраст на момент обследования, лет: M ¹ ± SE ² (min–max)		70,0 ± 0,5 (59,0–87,0)	66,0 ± 0,5 (50,0–86,0)
Пол, % (n)	Мужчины	27,7 (50)	34,5 (57)
	Женщины	72,3 (130)	65,5 (108)
Этническая принадлежность, % (n)	Славяне	37,2 (67)	38,7 (64)
	Тюрки	62,8 (113)	61,3 (101)
Накопленные дозы облучения ККМ, мГр: M ± SE (min–max)		660 ± 48 (1,1–2929)	566 ± 48 (2,6–2450)
Накопленные дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр: M ± SE (min–max)		85,0 ± 7,0 (0,04–851)	83,0 ± 8,4 (0,01–743)

Примечания:

1. M – среднее;
2. SE – ошибка среднего.

Методы исследования. Для исследования использовали кровь (10 мл), полученную утром натощак из локтевой вены обследованных людей с помощью иглы и вакуумной пробирки с гепарином.

Абсолютное количество лейкоцитов в периферической крови определяли с использованием автоматического гематологического анализатора «Pentra 120 DX» (HORIBA ABXS.A.S., Франция).

Подсчет НК-клеток (CD16+CD56+ лимфоциты) проводили с помощью моноклональных антител против соответствующих CD-рецепторов, меченных флуорохромами (Beckman Coulter, США). Анализ численности клеток проводился на проточном цитометре «Navios» (Beckman Coulter, США).

Для исследования фагоцитарной, лизосомальной активности и показателей внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов использовали стандартные методы исследования лейкоцитарной взвеси [13, 14, 15]. По 1 мл стандартизированной суспензии лейкоцитов помещали в 3 пробирки – «сапожка»: 1-ая пробирка использовалась для постановки спонтанного НСТ-теста; 2-ая пробирка – для оценки фагоцитоза и индуцированного НСТ-теста; 3-я пробирка – для оценки лизосомальной активности нейтрофилов и моноцитов. Подсчет клеток проводили методом световой микроскопии с использованием микроскопа «Axio Imager. A2» (Carl Zeiss, Германия). Активность фагоцитоза нейтрофилов (моноцитов) – АФН (АФМ) – рассчитывали как число нейтрофилов и моноцитов, захвативших частицы латекса, на 100 клеток. Также оценивали интенсивность фагоцитоза нейтрофилов (моноцитов) – ИФН (ИФМ) – число поглощенных частиц латекса в 100 подсчитанных нейтрофилах или моноцитах. Фагоцитарное число в условных единицах или среднее число частиц латекса, захваченное одним фагоцитом, определяли, как отношение интенсивности и активности фагоцитоза клеток.

Интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов рассчитывали, как процент НСТ-положительных клеток, содержащих в цитоплазме ярко-синие гранулы диформаза.

Лизосомальную активность нейтрофилов (моноцитов) определяли полуколичественно по формуле 1.

$$\text{ЛАН (ЛАМ)} = A + B \times 3 + C \times 10 \quad (1)$$

где:

ЛАН (ЛАМ) — лизосомальная активность нейтрофилов (моноцитов), условные единицы,

A — относительное количество нейтрофилов (моноцитов) с единичными лизосомами в цитоплазме, проценты,

B — относительное количество нейтрофилов (моноцитов) с наполовину заполненной лизосомами цитоплазмой, проценты,

C — относительное количество нейтрофилов (моноцитов) с полностью заполненной лизосомами цитоплазмой, проценты.

Суммарную лизосомальную активность нейтрофилов (моноцитов) рассчитывали по формуле 2:

$$\text{СЛАН (СЛАМ)} = \text{ЛАН (ЛАМ)} \times N / 100 \quad (2)$$

где:

СЛАН (СЛАМ) – суммарная лизосомальная активность нейтрофилов (моноцитов), $\times 10^9$ /л,

ЛАН (ЛАМ) – лизосомальная активность нейтрофилов (моноцитов), условные единицы,

N – абсолютное количество нейтрофилов (моноцитов), $\times 10^9$ /л.

Статистическая обработка данных проводилась в программе «Statistica». Использовали среднее арифметическое значение, ошибку среднего и указывали минимальное и максимальное значение. Сравнение групп проводилось с применением t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 2 представлены результаты исследования показателей врожденного иммунитета у облученных лиц с предраковыми заболеваниями, и в группе сравнения.

Таблица 2 – Средние значения показателей врожденного иммунитета у облученных лиц с предраковыми заболеваниями, и в группе сравнения, (M ± SE)

Показатель	Облученные лица с предраками	Облученные лица, не имеющие предраков
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,98 ± 0,10 (2,70–8,80)	6,20 ± 0,12 (3,06–9,00)
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,15 ± 0,25 (0–14)	3,91 ± 0,10 (0–13)
Нейтрофилы сегментоядерные, %	52,69 ± 0,76 (26–76)	53,87 ± 0,80 (30–77)
Нейтрофилы, %	56,49 ± 0,72 (28–80)	57,53 ± 0,76 (36–82)
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,41 ± 0,08 (1,27–6,30)	3,58 ± 0,09 (1,19–6,45)
Эозинофилы, %	1,84 ± 0,09 (0–4)	2,05 ± 0,10 (0–4)
Базофилы, %	0,40 ± 0,04 (0–1)	0,33 ± 0,04 (0–1)
Лимфоциты, %	34,98 ± 0,68 (11–56)	33,96 ± 0,75 (11–62)
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,13 ± 0,07 (0,66–12,0)	2,09 ± 0,06 (0,70–4,70)
Моноциты, %	6,21 ± 0,22 (1–15)	6,09 ± 0,23 (1–14)
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,37 ± 0,01 (0,05–1,04)	0,37 ± 0,02 (0,04–1,0)
CD3–CD16+56+ лимфоциты, %	17,16 ± 0,66 (3,0–48,1) p=0,01	14,71 ± 0,70 (0,6–37,9)
CD3–CD16+56+ лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,37 ± 0,02 (0–2,57) p=0,03	0,29 ± 0,02 (0,01–1,01)

Примечание: p – обозначает значимость различий средних показателей врожденного иммунитета между облученными людьми с предраками и группой сравнения.

Согласно проведенному исследованию у облученных лиц, имеющих облигатные формы предраковых заболеваний, абсолютное и относительное количество натуральных киллеров (CD3–CD16+56+ лимфоциты) было статистически значимо выше по сравнению с облученными людьми, не имеющими предраковых заболеваний (17,16 против 14,71 % и $0,37 \times 10^9$ /л против $0,29 \times 10^9$ /л, соответственно). По остальным показателям врожденного иммунитета статистически значимых различий не наблюдалось.

В таблице 3 представлены результаты исследований функциональных характеристик систем нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов.

Таблица 3 – Средние значения показателей функциональных характеристик систем нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов у облученных лиц с предраковыми заболеваниями и в группе сравнения, ($M \pm SE$)

Показатель	Облученные лица с предраками	Облученные лица, не имеющие предраков
АФН, %	5,03 ± 0,30 (1,00–18,00)	5,05 ± 0,28 (1,00–14,00)
ИФН, усл. ед.	10,58 ± 0,80 (1,00–49,00)	10,70 ± 0,69 (1,00–33,00)
Фагоцитарное число нейтрофилов, усл. ед.	2,18 ± 0,11 (1,00–12,00)	2,21 ± 0,12 (1,00–8,67)
НСТ нейтрофилов спонтанный, %	51,58 ± 1,10 (17,00–80,00)	53,79 ± 1,20 (11,00–90,00)
НСТ нейтрофилов индуцированный, %	51,22 ± 1,20 (12,00–96,00)	51,82 ± 1,36 (10,00–99,00)
СЛАН, × 10 ⁹ /л	14,62 ± 0,57 (2,82–38,75)	15,22 ± 0,64 (3,64–33,48)
АФМ, %	5,40 ± 0,37 (1,00–20,00)	5,15 ± 0,30 (1,00–17,00)
ИФМ, усл. ед.	11,96 ± 1,01 (1,00–60,00)	9,90 ± 0,60 (1,00–33,00)
Фагоцитарное число моноцитов, усл. ед.	2,17 ± 0,12 (1,00–10,25)	2,09 ± 0,14 (1,00–10,00)
НСТ моноцитов спонтанный, %	53,36 ± 1,10 (17,00–83,00)	54,17 ± 1,30 (9,00–80,00)
НСТ моноцитов индуцированный, %	52,15 ± 1,07 (16,00–87,00)	53,51 ± 1,13 (7,00–88,00)
СЛАМ, × 10 ⁹ /л	1,11 ± 0,06 (0,07–3,13)	1,16 ± 0,07 (0,09–3,87)

Не было выявлено статистически значимых различий по показателям функциональных характеристик нейтрофилов и моноцитов у облученных лиц с предраковыми заболеваниями по сравнению с облученными без предраков.

Результаты корреляционного анализа дозовых зависимостей в обследованных группах лиц представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Зависимость отдельных иммунологических показателей от факторов радиационной и нерадиационной природы

Пары показателей	Облученные с предраком		Группа сравнения	
	SR ¹	p ²	SR	p
Доза облучения КKM, Гр – Базофилы, %	- 0,16	0,042	не выявлено	
Доза облучения КKM, Гр – СЛАМ, × 10 ⁹ /л	не выявлено		- 0,24	0,026
Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, Гр – Базофилы, %	- 0,20	0,007	не выявлено	
Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, Гр – СЛАН, × 10 ⁹ /л	не выявлено		0,23	0,033
Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, Гр – СЛАМ, × 10 ⁹ /л			-0,22	0,035

Примечания:

1. SR – коэффициент корреляции Спирмена;
2. p – уровень значимости корреляционной связи

В группе облученных лиц с диагностированными предраковыми заболеваниями относительное количество базофилов слабо отрицательно коррелировало с дозой облучения КKM (SR=-0,16, p=0,042) и дозой облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (SR=-0,20, p=0,007). В группе сравнения подобные корреляционные связи не выявлены.

У людей из группы сравнения суммарная лизосомальная активность моноцитов слабо отрицательно коррелировала с дозой облучения КKM (SR= -0,24, p=0,026) и дозой тимуса и периферических лимфоидных органов (SR= -0,22, p=0,035), а суммарная лизосомальная активность нейтрофилов слабо положительно коррелировала с дозой облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (SR=0,23, p=0,033). Аналогичные корреляции не обнаружены в основной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения регуляции иммунных функций, вызванных ионизирующим излучением, могут способствовать развитию онкологических заболеваний, в том числе за счет формирования хронического воспаления.

Ранее у лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию на реке Тече, в отдаленные сроки регистрировались признаки неспецифического хронического воспаления, выразившиеся в провоспалительном профиле сывороточных цитокинов [16, 17], повышении лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и НКТ-клеток в крови, а также изменении лизосомальной активности моноцитов [18, 19, 20].

В результате проведенного исследования функционального состояния системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров, у облученных лиц с облигатными формами предраковых заболеваний установлено статистически значимое повышение абсолютного и относительного количества НК-клеток (CD3-CD16+56+ лим-

фоцитов) по сравнению с группой облученных лиц без предраковых заболеваний. Анализ зависимостей доза-эффект также показал, что спектр выявленных корреляций показателей иммунитета с дозой облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов в группе хронически облученных лиц с предраковой патологией отличается от облученных лиц без таковой в анамнезе. В группе облученных лиц с предраковыми заболеваниями относительное количество базофилов отрицательно коррелировало с дозой облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов, в то время как в группе сравнения корреляционные зависимости с дозовыми характеристиками установлены для функциональных показателей системы нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов.

Известно, что врожденный иммунный ответ на появление трансформированных клеток, в основном, сводится к активации CD16+CD56+ лимфоцитов, функция которых определяется балансом между активирующими и подавляющими сигналами. Этот баланс оказывает значительное влияние на эффективность иммунного ответа и, следовательно, на прогрессирование опухоли [21]. Противоопухолевый эффект НК-клеток проявляется как в отношении солидных опухолей, так и гемобластозов [22].

Полноценная активация иммуноцитов в ответ на опухолевые антигены может приводить к элиминации опухолевых клеток, однако в случае ее нарушения, иммунные ответы могут быть неэффективными и способствовать опухолевой прогрессии. Например, опухолевые клетки могут экспрессировать МНС-G, неклассическую молекулу МНС-I, задействованную в иммунотолерантности. Экспрессия МНС-G злокачественными клетками предотвращает их элиминацию и создает механизм, который позволяет опухолевым клеткам избежать иммунного надзора [23]. Посредством взаимодействия со специфическими ингибиторными рецепторами МНС-G может защищать опухолевые клетки от цитотоксического воздействия, опосредованного НК-клетками [24].

На данном этапе работы не представляется возможным однозначно сделать заключение о том, способствует ли повышение количества НК-клеток у облученных лиц с предраковыми заболеваниями сдерживанию опухолевой трансформации или же это маркер ранней стадии канцерогенеза. Тем не менее, данная группа лиц является критической в отношении развития онкологических заболеваний и требует дальнейшего наблюдения. Кроме того, отсутствие четкого понимания механизмов развития отдаленных канцерогенных эффектов облучения в диапазоне малых и средних доз, а также ограниченные данные о предикторах повышенного риска развития канцерогенных эффектов облучения делает дальнейшие исследования в этой области перспективными в отношении поиска биологических маркеров онкологических заболеваний и прояснения патогенеза опухолевой трансформации клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения исследования функционального состояния системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц с облигатными формами предраковых заболеваний, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, установлено статистически значимое повышение абсолютного и относительного количества натуральных киллеров (CD3-CD16+56+ лимфоциты) в крови по сравнению с группой облученных лиц без предраковых заболеваний.

При анализе дозовых зависимостей выявлено, что в группе облученных лиц с предраковыми заболеваниями относительное количество базофилов снижается по мере увеличения дозы облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов. В группе сравнения корреляционные зависимости с дозовыми характеристиками установлены для функциональных показателей системы нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов (СЛАМ и СЛАН).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Khatami M. Chronic inflammation: synergistic interactions of recruiting macrophages (TAMs) and eosinophils (Eos) with host mast cells (MCs) and tumorigenesis in CALTs. M-CSF, suitable biomarker for cancer diagnosis. *Cancers* 2014; 6(1): 297-322.
2. Schonfeld S., Krestinina L.Y., Epifanova S. et al. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). *Radiation Research* 2013; 179: 183-189.
3. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Degteva M.O. et al. Cohort of emergency-irradiated population for the years 1950-2015. *Radiatsionnaya gygiena* 2019; 12(1): 52-61. [Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О. и др. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950-2015 годы. *Радиационная гигиена* 2019; 12(1): 52-61].
4. Chissov V.I. *Oncology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. [Чиссов В.И. *Онкология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017].
5. Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2009. [Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. Москва: Издательство РАМН; 2009].
6. Koch J., Hau J., Pravsgaard C.J. et al. Immune cells from SR/CR mice induce the regression of established tumors in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS One* 2013; 8(5): URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059995> (дата обращения: 31.08.2021)
7. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570.
8. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D. et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology* 2011; 29: 235-271.
9. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A. et al. The dual role of neutrophils in the antitumor protection. *Immunologiya* 2012; 33(5): 281-287. [Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты. *Иммунология* 2012; 33(5): 281-287].
10. Queen M.M., Ryan R.E., Holser R.G. et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. *Cancer Research* 2005; 65: 8896-8904.
11. Akleyev A.V., Silkina L.A., Veremeeva G.A. Radiation-induced immunity changes and their potential role in the development of late radiation effects in humans. *Radiatsiya i risk (Byulleten' natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra* 1997; 10: 136-145. [Аклеев А.В., Силкина Л.А., Веремеева Г.А. Радиационно-индуцированные изменения иммунитета и их возможная роль в развитии отдаленных последствий облучения человека. *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра* 1997; 10: 136-145].
12. Savel'eva G.M. *Gynecology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. [Савельева Г.М. *Гинекология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020].

13. Mayanskiy A.N., Viksman M.K. Methods for assessing the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: guidelines. Kazan; 1979. [Маянский А.Н., Виксман М.К. Способы оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации. Казань; 1979].
14. Freydlin I.S. Mononuclear phagocyte system. Moscow: Medicina; 1984. [Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. Москва: Медицина; 1984].
15. Freydlin I.S. Methods for studying phagocytic cells in assessing the immune status of a person: a tutorial. Leningrad; 1986. [Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Ленинград; 1986].
16. Akleyev A., Blinova E., Kotikova A. Features of the cytokine profile and relationships of polymorphisms of the immune system with levels of serum cytokines in individuals exposed to chronic radiation exposure. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2018; 12(3): 199-204. [Аклеев А.А., Блинова Е.А., Котикова А.И. Особенности цитокинового профиля и связи полиморфизмов генов иммунной системы с уровнями сывороточных цитокинов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Российский иммунологический журнал 2018; 12(3): 199-204].
17. Kodintseva E.A., Akleyev A.A., Blinova E.A. The Cytokine profile of chronically irradiated people in long terms after the beginning of irradiation. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2021; 61(5): 495-503. [Кодинцева Е.А., Аклеев А.А., Блинова Е.А. Цитокиновый профиль лиц, подвергшийся хроническому радиационному воздействию, в отделенные сроки после облучения. Радиационная биология. Радиоэкология 2021; 61(5): 495-503].
18. Akleyev A.V. Chronic radiation syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer; 2014.
19. Varfolomeyeva T.A., Akleyev A.A., Mandrykina A.S. The characteristics of homeostasis in individuals chronically exposed to radiation in the South Urals at late time after exposure. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' 2016; 61(2): 39-45. [Варфоломеева Т.А., Аклеев А.А., Мандрыкина А.С. Показатели гомеостаза в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на Южном Урале. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2016; 61(2): 39-45].
20. Akleyev A.A., Dolgushin I.I. Immune status of persons with CRS at later time points. Radiatsiya i risk 2018; 27(2): 76-85. [Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки. Радиация и риск 2018; 27(2): 76-85].
21. Abakushina E.V., Kuzmina E.G., Kovalenko E.I. The main characteristics of human natural killer cells. Immunologiya 2012; (4): 220-225. [Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека. Иммунология 2012; (4): 220-225].
22. Liu R.B., Engels B., Arina A. et al. Densely granulated murine NK cells eradicate large solid tumors. Cancer Res 2012; 72(8): 1964-1974.
23. Tilburgs T., Evans J.H., Crespo A.C. et al. The HLA-G cycle provides for both NK tolerance and immunity at the maternal-fetal interface. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112(43): 13312-13317.
24. Wu D., Kuiaste I., Moreau P. et al. Rescuing lymphocytes from HLA-G immunosuppressive effects mediated by the tumor microenvironment. Oncotarget 2015; 6(35): 37385-37397.

Сведения об авторах:

Блинова Евгения Андреевна – к.биол.н., заведующий лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, доцент кафедры радиационной биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «ЧелГУ», 454076, г. Челябинск, ул. Воровского 68А, +7(351)232-79-22, blinova@urcrn.ru

Аклеев Андрей Александрович – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, andrey.akleev@yandex.ru

Кодинцева Екатерина Александровна – к.биол.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «ЧелГУ», 454076, г. Челябинск, ул. Воровского 68А, ovcharova.cat@mail.ru

Аклеев Александр Васильевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, заведующий кафедрой радиационной биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «ЧелГУ», 454076, г. Челябинск, ул. Воровского 68А, urcrn@urcrn.ru

Для ссылки: Семёнов Ю.А. Профиль экспрессии микроРНК в плазме крови беременных женщин с высоким и низким риском спонтанных преждевременных родов и перинатальных потерь / Ю.А. Семёнов¹, Е.Д. Казачков¹, Ю.А. Веряскина², А.В. Чижовская¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 18-23.

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ микроРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ РИСКОМ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

Семенов Ю.А.¹, Казачков Е.Л.¹, Веряскина Ю.А.², Чижовская А.В.¹

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

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия

MicroRNA EXPRESSION PROFILE IN THE BLOOD PLASMA OF PREGNANT WOMEN WITH HIGH AND LOW RISK OF SPONTANEOUS PRETERM BIRTH AND PERINATAL LOSSES

Semyonov Yu.A.¹, Kazachkov E.L.¹, Veryaskina Yu.A.², Chizhovskaya A.V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

²Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение. Проблема преждевременных родов (ПР) сохраняет свою актуальность. Продолжается поиск предикторов спонтанных ПР и перинатальных потерь, и в этом плане перспективным является изучение профиля экспрессии микроРНК в плазме крови.

Цель исследования: провести сравнительный анализ уровней экспрессии ряда микроРНК в плазме крови беременных женщин с высоким и низким риском спонтанных преждевременных родов и перинатальных потерь.

Организация и методы. Изучены уровни экспрессии 11 микроРНК в плазме крови 55 пациенток на сроке беременности 16 недель: 1 группу составили 27 женщин с высоким риском спонтанных ПР и перинатальных потерь, 2 группу – 28 пациенток с низким риском. Определение уровней экспрессии микроРНК проводили в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН г. Новосибирск из замороженных при -20⁰ образцов плазмы крови.

Результаты и заключение. Установлено, что при высоком риске спонтанных ПР и перинатальных потерь уровни экспрессии микроРНК-23а, микроРНК-26а, микроРНК-222а в плазме крови беременных на сроке 16 недель гестации статистически значительно

ниже, чем при низком риске, что свидетельствует о потенциальной прогностической значимости этих микроРНК.

Ключевые слова: преждевременные роды, микроРНК в плазме крови

SUMMARY

Introduction. The problem of premature birth (PB) remains a topical one. The search for predictors of spontaneous PB and perinatal losses continues, and in this respect, the study of the expression profile of microRNAs in the blood plasma is promising.

Target of the study. To carry out a comparative analysis of the expression levels of different microRNAs in the plasma of the blood of pregnant women with a high and low risk of spontaneous premature birth and perinatal loss.

Organization and methods. The expression levels of 11 microRNAs in the blood plasma of 55 patients at 16 weeks of pregnancy were studied: 1 group was 27 women with high risk of spontaneous PR and perinatal losses, 2 group – 28 patients with low risk. The determination of the expression levels of microRNAs was carried out at the Institute of Molecular and Cellular Biology of SO R. Novosibirsk from frozen at -20 samples of blood plasma.

Results and conclusion. It has been established that at high risk of spontaneous PR and perinatal losses, expression levels of microRNA-23a, microRNA-26a, microRNA-222a in the plasma of pregnant women at 16 weeks gestation are statistically significantly lower than at low risk, that indicating the potential predictive importance of these microRNAs.

Keywords: premature labor, microRNAs in the blood plasma

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды (ПР) остаются важнейшей медико-социальной проблемой, требующей всестороннего изучения в связи с депопуляцией населения, наблюдающейся сегодня в России. ПР в значительной мере определяют показатели смертности новорожденных, приводят к развитию различных неблагоприятных исходов как ближайших, так и отдаленных [1-3].

В связи с тенденцией увеличения частоты ПР в мире, неблагоприятными их перинатальными и отдаленными исходами ВОЗ в 2015 г. рекомендовала стимулирование на государственном уровне проведения исследований, направленных на выявление предикторов ПР, а также регулярного обновления клинических руководств по ведению беременных с ПР [4].

ПР этиологически гетерогенны, являются результатом сложных взаимодействий материнских, плодовых и эпигенетических факторов [5]. Выявление беременных, имеющих высокий риск спонтанных ПР и перинатальных потерь, может быть основано на оценке комбинаций различных предикторов либо одного какого-либо предиктора (характеристика беременных женщин, определение длины шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии, тесты Actim Partus и AmniSure, определение фибронектина в шеечно-влагалищном секрете) [6, 7]. Поиск предикторов спонтанных ПР и перинатальных потерь продолжается, и в этом аспекте представляется перспективным изучение профиля экспрессии микроРНК в плазме крови беременных женщин с высоким и низким риском спонтанных ПР и перинатальных потерь.

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК. Они осуществляют посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов, как правило, негативную. В базе данных MirGene DB 2.0 в 2020 году аннотирован список из 556 подтвержденных микроРНК у человека [8]. Выявлен характер экспрессии ряда микроРНК, определяемых в плазме крови беременных женщин при преэклампсии, задержке роста плода. Что касается спонтанных ПР, то профиль экспрессии микроРНК при данной патологии изучен недостаточно [9].

Цель исследования: провести сравнительный анализ уровней экспрессии разных ряда микроРНК в плазме крови беременных женщин с высоким и низким риском спонтанных преждевременных родов и перинатальных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование уровней экспрессии 11 микроРНК (let7a, miR-20a, miR-23a, miR-26a, miR-31, miR-92a, miR-16, miR-181a, miR-222a, miR-451a, miR-1246) в плазме периферической крови 27 беременных женщин с высоким риском спонтанных ПР и перинатальных потерь (1 группа) и у 28 – с низким риском на сроке беременности 16 недель (2 группа). Деление пациенток на 2 группы проводили согласно прогностической модели, предложенной Ю.А. Семеновым и соавт. [6].

Критерии включения в группы: одноплодная спонтанно наступившая беременность, диспансерный учет в женской консультации, доступность медицинской документации, информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: многоплодная беременность, беременность после ЭКО, врожденные пороки развития плода, тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, злокачественные опухоли, туберкулез, ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Образцы периферической крови забирали утром натощак из периферической вены, помещали в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислотой. Плазму крови отделяли от клеточного остатка центрифугированием в течение 10 минут при 3000 об/мин и замораживали при температуре -20° .

Определение уровней экспрессии микроРНК в плазме крови проводили в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН г. Новосибирск.

Выделение нуклеиновых кислот из образцов проводили с использованием набора реагентов «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Россия). Плазму центрифугировали 13000 об/мин в течение 5 минут. Затем в пробирку типа эппендорф вносили 100 мкл анализируемого образца и добавляли 400 мкл лизирующего раствора, 10 мкл сорбента, 10 мкл ce139 и 20 мкл tRNA. Перемешивали содержимое пробирки на вортексе в течение 10 секунд и далее интенсивно перемешивали в термошейкере TS-20 (Biosan, Латвия) 10 минут при температуре 65°C и 13000 об/мин. Затем добавляли 500 мкл изопропанола и оставляли при комнатной температуре на 2 минуты с последующим центрифугированием 10 минут при 13000 об/мин (ротатор угловой F-45-12-11 MiniSpin Eppendorf, Германия). Далее убирали надосадочную жидкость, а осадок промывали с помощью 500 мкл 70% этанола, затем 300 мкл ацетона. Полученный осадок высушивали в течение 2

минут и растворяли в 200 мкл элюирующего раствора, тщательно вортиксовали, инкубировали в термошейкере 5 минут при температуре 65⁰С и 13000 об/мин. Затем перенесли в новые пробирки и добавляли по 20 мкл ингибитора РНКаз. Концентрацию тотальной РНК измеряли в спектрофотометре NanoDrop 2000С (Thermo Scientific, USA). Концентрация РНК выделенных препаратов находилась в диапазоне 50,6-258,6 нг/мкл.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., USA) с расчетом медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q25; Q75).

Сравнение между группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что в 1 группе уровни экспрессии в плазме крови микроРНК-23а, микроРНК-26а и микроРНК-222а были статистически значимо ниже, чем у пациенток 2 группы. Так, медиана экспрессии микроРНК-23а в 1 группе составила 0,12 [0,063; 0,225], во 2 группе – 0,20 [0,112; 0,274], $p=0,016$. Медиана экспрессии микроРНК-26а при высоком риске спонтанных ПР и перинатальных потерь была 0,11 [0,089; 0,155], при низком риске – 0,15 [0,121; 0,186], $p=0,02$. Наиболее существенные различия выявлены в экспрессии микроРНК-222а: в 1 группе медиана экспрессии составила 0,01 [0,06; 0,017], во 2 группе – 0,02 [0,013; 0,027], $p=0,0069$. Что касается остальных микроРНК, то статистически значимой разницы в их экспрессии у женщин исследуемых групп не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что пониженная экспрессия микроРНК-23а, микроРНК-26а и микроРНК-222а в плазме крови у беременных на сроке 16 недель ассоциирована с высоким риском спонтанных ПР и перинатальных потерь.

В публикациях последних лет [10, 11] есть сведения о том, что микроРНК-23а участвует в сосудистой дисфункции, опосредованной оксидативным стрессом. С последним ассоциированы микроРНК-26 [10, 12, 13].

Полученный нами более низкий уровень экспрессии этих микроРНК в плазме крови пациенток 1 группы по сравнению со 2 группой может свидетельствовать о более выраженном нарушении гомеостаза в организме беременных с высоким риском спонтанных ПР и перинатальных потерь, сопровождающемся оксидативным стрессом и сосудистой дисфункцией.

МикроРНК-221 и микроРНК-222 являются паралогами, поэтому обозначаются нередко через слеш – микроРНК 221/222. Имеются данные о снижении уровня микроРНК-221 в периферической крови при ранней преэклампсии [14], а также в плацентарной ткани при ранней задержке роста плода [15, 16]. Отмечено значимое снижение уровня микроРНК-222 в плазме крови на сроке 16-19 недель у беременных, у которых на сроке 25-28 недель манифестировал гестационный сахарный диабет [17]. Известно, что микроРНК 221/222 ингибирует клеточную пролиферацию путем индукции апоптоза [18]. Возможно, выраженное снижение уровня экспрессии микроРНК-222а в плазме

крови на сроке 16 недель беременности у женщин, имеющих высокий риск спонтанных преждевременных родов и перинатальных потерь, вызывает преждевременно начавшийся процесс апоптоза клеток плаценты, что является триггером преждевременной родовой деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при высоком риске спонтанных ПР и перинатальных потерь уровни экспрессии микроРНК-23а, микроРНК-26а, микроРНК-222а в плазме крови беременных на сроке 16 недель гестации статистически значимо ниже, чем при низком риске, что свидетельствует о потенциальной прогностической значимости этих микроРНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Semenov Yu.A., Chulkov V.S., Moskvichyova M.G., Saharova V.V. Risk factors of premature birth (review). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; (6): 29-33. [Семенов Ю.А., Чулков В.С., Москвичёва М.Г., Сахарова В.В. Факторы риска преждевременных родов. Сибирский медицинский журнал 2015; (6): 29-33].
2. Suhih G.T., Serov V.N., Adamyan L.V. et al. Premature birth. *Problemy reproduktsii* 2018; 24(6): 56-79. [Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. Преждевременные роды. Проблемы репродукции 2018; 24(6): 56-79].
3. Lee A.C., Blencowe H., Lawn J.E. Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth. *Lancet Glob Health* 2019; 7(1): e2-e3.
4. Preterm birth. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (accessed: 19.09.2021)
5. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(8): 633-635.
6. Semenov Iu.A., Dolgushina V.F., Moskvicheva M.G., Chulkov V.S. A model for predicting and managing preterm birth. *Vestnik RAMN* 2019; 74(4): 221-228. [Семенов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичева М.Г., Чулков В.С. Модель прогнозирования и управления преждевременными родами. Вестник РАМН 2019; 74(4): 221-228].
7. Clinical recommendations, premature birth. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_331_prejd_rody.pdf (accessed: 20.09.2021). [Клинические рекомендации, преждевременные роды. Министерство здравоохранения РФ. Москва; 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_331_prejd_rody.pdf (дата обращения : 20.09.2021)].
8. Fromm B., Domanska D., Høyе E. et al. MirGeneDB 2.0: the metazoan microRNA complement. *Nucleic Acids Res* 2020; 48(D1): D132-D141.
9. Zabanova E.A., Kuznetsova N.B., Shkurat T.P., Butenko E.V. MicroRNA regulation in the genesis of fetal growth retardation. *Akusherstvo i ginekologiya* 2019; 12: 5-11. [Забанова Е.А., Кузнецова Н.Б., Шкурят Т.П., Бутенко Е.В. МикроРНК регуляция в генезе задержки роста плода. Акушерство и гинекология 2019; (12): 5-11].
10. Rudov A., Balduini W., Carloni S., Perrone G., Cristina M. Involvement of miRNAs in placental alterations mediated by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 103068.
11. Magenta A., Greco S., Gaetano C., Martelli F. Oxidative stress and microRNA in vascular diseases. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 17319-17346.
12. Hu Y., Li P., Hao S. et al. Differential expression of microRNAs in the placenta of Chinese patients with severe pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(8): 923-929.

13. Cross C.E., Tolba M.F., Rondelli C.M. et al. Oxidative stress alters miRNA and gene expression profiles in villous first trimester trophoblasts. *Biomed Res Int* 2015; 20(15): 257090.
14. Donker R.B., Mouillet J.F., Chu T. et al. The expression profile of C19MC microRNAs in primary human trophoblast cells and exosomes. *Mol Hum Reprod* 2012; 18(8): 417-424.
15. Gusar V.A., Timofeeva A.V., Kan N.E. et al. The expression profile of placental micrornas as regulators of oxidative stress in fetal growth restriction. *Akusherstvo i ginekologiya* 2019; (1): 74-80. [Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е. и др. Профиль экспрессии плацентарных микроРНК – регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода. *Акушерство и гинекология* 2019; (1): 74-80].
16. Hromadnikova I., Kotlabova K., Hympanova L., Krofta L. Cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs are dysregulated in placental tissues affected with gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138383.
17. Niziaeva N.V., Kan N.E., Tiutiunnik V.L. et al. MicroRNAs as important diagnostic precursors of the development of obstetric pathology. *Vestnik RAMN* 2015; 70(4): 484-492. [Низяева Н.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. *Вестник РАМН* 2015; 70(4): 484-492].
18. Zhang C., Zhang J., Zhang A. et al. PUMA is a novel target of miR-221/222 in human epithelial cancers. *Int J Oncol* 2010; 37(6):1621-1627.

Сведения об авторах:

Семёнов Юрий Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ, doctorkel@yandex.ru Автор, ответственный за переписку

Веряскина Юлия Андреевна – к.биол.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск

Чижовская Анна Валерьевна – аспирант кафедры Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов. Авторы несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов.

Для ссылки: Казачков Е.Л. Экспрессия микро-рнк в диагностике фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: обзор литературы и собственное наблюдение / Е.Л. Казачков¹, Т.Е. Ильина^{1,2}, С.В. Сергийко^{1,2}// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 24-33.

ЭКСПРЕССИЯ МИКРО-РНК В ДИАГНОСТИКЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Казачков Е.Л.¹, Ильина Т.Е.^{1,2}, Сергийко С.В.^{1,2}

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

²Государственное автономное учреждение здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени, Городская клиническая больница №1, Челябинск, Россия

FOLLICULAR THYROID TUMORS OF UNDETERMINED MALIGNANT POTENTIAL: REVIEW AND CASE FROM PRACTICE

Kazachkov E.L.¹, Il'ina T.E.^{1,2}, Sergijko S.V.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

²State Autonomous Healthcare Institution, Order of the Red Banner of Labor, City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала – новая нозологическая единица в классификации опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 2017). Она занимает промежуточное положение между фолликулярной аденомой и фолликулярной карциномой, вызывает ряд трудностей верификации у патологоанатомов, может быть ошибочно диагностирована у пациентов с фолликулярным раком щитовидной железы.

Нами приведено наблюдение пересмотра диагноза фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала путём исследования серийных ступенчатых срезов парафинового блока, которое стало необходимым после проведения молекулярно-генетического изучения операционного материала. Последнее заключалось в анализе профиля микроРНК – коротких (18-24 нуклеотида) молекул, регулирующих экспрессию множества генов на посттранскрипционной стадии. Результатом проведенного анализа микроРНК и исследования ступенчатых срезов опухоли явилась смена гистологического заключения на фолликулярную карциному.

Ключевые слова: фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала, микроРНК, фолликулярная карцинома щитовидной железы

SUMMARY

Follicular thyroid tumors of uncertain malignant potential are a relatively new nosology in the WHO classification of endocrine organ tumors 2017. It is a tumour indeterminate between follicular adenoma and follicular carcinoma. It has a number of diagnostic criteria that cause certain difficulties for morphologists. It can be misdiagnosed in patients with follicular cancer.

Here is a case from practice: A molecular genetic study of the thyroid tumors of uncertain malignant potential was conducted. A miRNA profile (microRNAs are short (18-24 nucleotides) is a small single-stranded non-coding RNA molecule, that functions in RNA silencing and post-transcriptional regulation of gene expression) was compiled. Then, based on the results, we have completed the serial cutting of a paraffin block. The result of diagnostic was a change of the histological conclusion to follicular cancer.

Key words: follicular thyroid tumors of uncertain malignant potential, tumours of the thyroid gland, m-RNA, follicular thyroid carcinoma

Фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (ФОНЗП) – это инкапсулированная или четко отграниченная опухоль щитовидной железы из высококодифференцированных клеток фолликулярного происхождения в отсутствие изменений ядер, характерных для папиллярной карциномы, но с наличием сомнительных признаков инвазивного роста [1].

Верификация данной патологии проводится сегодня зачастую при исследовании операционного материала, так как возможности дооперационной диагностики новообразования щитовидной железы на современном этапе крайне ограничены [2,3]. В клинических рекомендациях ведения больных с узловой патологией щитовидной железы в качестве одного из возможных методов диагностики приведено молекулярно-генетическое исследование III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification. Однако данный этап диагностического процесса не регламентирован, как обязательный, и проводится далеко не всем пациентам [4, 5].

В качестве маркеров потенциальной злокачественности опухоли при проведении молекулярно-генетических исследований могут выступать мутации ряда генов (BRAF V600E, транслокация RET-PTC1 в гене RET и пр.), а также экспрессия некоторых микроРНК (миРНК) [4].

МиРНК – короткие молекулы (18-24 нуклеотида, в среднем 22), регулирующие экспрессию множества генов на посттранскрипционной стадии [6, 7]. Первые работы по изучению миРНК были опубликованы в 1993 г. коллективами, изучающими механизмы регуляции развития нематоды *Caenorhabditis elegans* [8]. В дальнейшем был предложен термин «миРНК», а также разработаны числовые индексы в порядке открытия миРНК (например, миРНК-1, миРНК-2, а в англоязычной литературе – miR-1, miR-2), для близких гомологов рекомендовано добавление строчной буквы (например, миРНК-2а, миРНК-2b) [9, 10]. Гены, кодирующие миРНК, также обозначаются путём использования

трехбуквенного латинского префикса (mi-R) с прописными буквами, переносами и курсивом в соответствии с правилами организма (например, miR-1 у *C. elegans* и *Drosophila*) [10]. С целью систематизации имеющейся информации о миРНК исследователи Сэнгерского института (Великобритания) создали специализированную базу данных – miRBase [11].

Общепринятыми методами выявления миРНК являются полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени и флуорисцентная гибридизация *in situ* (FISH) [9]. Согласно современным представлениям, миРНК выполняют свою функцию, модулируя экспрессию эукариотических генов и ориентируясь на транскрипты, кодирующие белки, и тем самым оказывают влияние на «судьбу» клетки [12].

МиРНК формируют сегодня новую группу биологических маркеров клеточно-тканевых элементов человека и животных, в частности, клеток карциномы различной локализации. Главный и наиболее частый эффект миРНК – подавление экспрессии генов, матричная РНК (мРНК) которых имеет участок, комплементарный последовательности миРНК. Такие гены называют мишенями для определённой миРНК [12]. При этом функции различных миРНК дифференцированы.

Согласно литературным данным [13-15], для типирования новообразований щитовидной железы возможно использования ряда миРНК, среди которых упоминают миРНК-146b, -199b, -221, -223, -31, -375, -451a, -551b и др. Часть приведенных миРНК являются органо- и тканеспецифичными, многие их функции расшифрованы и изучены. Так, миРНК 146b и -146a, выступают негативными регуляторами экспрессии генов воспаления в фибробластах легких, моноцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [16]. МиРНК-223 считается противовоспалительной, экспрессируется преимущественно в миелоидных клетках и посттранскрипционно регулирует многие гены, необходимые для воспаления, пролиферации клеток и инвазии посредством подавления экспрессии провоспалительного белка NLRP3 [17].

У отдельных миРНК зарегистрирован ряд доминирующих функций: миРНК-375 экспрессируется в поджелудочной железе, головном мозге и непосредственно связывает общий транскрипт гена-мишени, кодирующий миотрофин (инсулиноподобный фактор роста, белок, участвующий в слиянии гранул инсулина), который, в свою очередь, регулирует экзоцитоз и высвобождение гормонов [18]. Помимо этого, S. Zhu et al. (19) показали высокую экспрессию миРНК-375 у беременных женщин с врождёнными пороками сердца плода.

Ряд миРНК являются онкогенными. Так, миРНК-221 снижает продукцию белка Kit (CD117 или рецептора фактора роста тучных и стволовых клеток), который является важным звеном в регулировании ангиогенеза и восстановлении сосудистой стенки [20,21]. Согласно данным H. He et al., у 5 из 10 пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы в окружающей ткани органа зарегистрирован высокий уровень экспрессии миРНК-221, в связи с чем авторы расценивают миРНК-221 в качестве маркера раннего этапа канцерогенеза щитовидной железы [22].

Вместе с тем ряд миРНК характеризуются онкопротекторными свойствами. Например, миРНК-199b ингибирует миграцию и инвазию раковых клеток, поэтому уровень её экспрессии значительно снижен в клетках карцином [23]. МиРНК-551b оказывает

супрессивное действие на клеточные элементы колоректального рака и карциномы желудка, вероятно, направляя клетки этих новообразований по пути аутофагического апоптоза [24].

Экспрессия одной и той же миРНК может иметь разнонаправленную функциональную нагрузку. Так, при карциноме молочной железы миРНК-31 ингибирует метастазирование и способствует регрессу метастазов [25, 26], в то время как при лёгочной карциноме и колоректальном раке – действует как онкогенный фактор путём подавления специфических супрессоров опухоли [27], при пищеводе Barrett – предположительно участвует в регуляции экспрессии белков, ответственных за барьерную функцию слизистой оболочки [28], при псориазе – способствует пролиферации, дифференцировке и клеточной активности кератиноцитов [29], а при хронических инфекциях – повышает чувствительность Т-клеток к интерферонам I типа [30].

Экспрессия миРНК-451 разнонаправленно нарушается при злокачественных новообразованиях человека, в том числе при карциноме легких [31], желудка [32], молочной железы [33], глиоме [34] и некоторых лейкозах, что указывает на значимую роль этой миРНК в онкогенезе [35]. L. Tan et al. [36] утверждают, что снижение уровня экспрессии миРНК-451a в сыворотке крови прямо коррелирует с активностью системной красной волчанки и степенью повреждения почек, что должно учитываться при планировании терапевтической тактики.

При дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы следует иметь в виду, что для папиллярной карциномы этого органа характерна высокая экспрессия миРНК-146b, -221, -222, -181b, -21 [37, 38], а для фолликулярного рака – миРНК-637, -181c-3p, -206, -7-5p [14, 39]. При установлении отличий фолликулярной аденомы от карциномы установлено [40], что уровень экспрессии миРНК-197 и -346 значительно выше при фолликулярном раке. D. Abraham et al. [41] отмечают высокую экспрессию миРНК-183 и -375 в медуллярной карциноме щитовидной железы с тенденцией к метастазированию опухоли в шейные лимфоузлы и ухудшению прогноза. Вместе с тем сегодня регистрируется каскадное нарастание знаний об использовании и применении на практике новых миРНК, причём их перечень постоянно расширяется и дополняется [40].

Таким образом, приведенные сведения подчёркивают значимость уровня экспрессии ряда миРНК для формирования суждения о векторе морфофункциональных перестроек тканей, особенно в аспекте канцерогенеза. В качестве иллюстрации целесообразности проведения молекулярно-генетических исследований при ФОНЗП приводим наше наблюдение.

Пациентка К., 28 лет, жительница г. Челябинска, обратилась к эндокринологу с жалобами на ощущение инородного тела в мягких тканях шеи, которое отмечает в течение 3 месяцев. При пальпации в левой доле щитовидной железы определяется округлый узел до 4,0 см в диаметре, плотный, подвижный, безболезненный. Правая доля щитовидной железы без четко пальпируемых узлов. Лимфоузлы шеи не пальпируются. При УЗИ был зарегистрирован узел левой доли щитовидной железы 40 мм в диаметре. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узла левой доли с результатом Bethesda 2. Уровень ТТГ, Т3, Т4 и кальцитонина в пределах нормы. В сентябре 2020 г. в тиреоидном центре МАУЗ ОТКЗ ГKB № 1 г. Челябинска была проведена левосторонняя гемитиреоидэктомия.

При гистологическом исследовании операционного материала в левой доле щитовидной железы обнаружен инкапсулированный узел фолликулярного строения без ядерных трансформаций. Диагностирована фолликулярная аденома левой доли щитовидной железы. После операции регулярно наблюдалась у эндокринолога. Заместительная гормонотерапия в ходе наблюдения признана нецелесообразной.

Через 9 месяцев после операции у пациентки появилось ощущение инородного тела в правой доле щитовидной железы. При пальпации тканей шеи в правой доле щитовидной железы определяется узел до 1,5 см в диаметре, плотный, подвижный, безболезненный. Лимфоузлы шеи мягко-эластические, не увеличены. Выполнено УЗИ, в ходе которого в правой доле обнаружен узел до 17x17x21 мм, 5 категория по шкале THIRADS (значительная вероятность злокачественности узла). При тонкоигольной аспирационная биопсия узла – Bethesda 4. Уровень ТТГ, Т3, Т4 и кальцитонина в пределах нормы.

В июне 2021 г. проведена правосторонняя гемитиреоидэктомия. В патологоанатомическое отделение доставлен макропрепарат, маркированный как «Правая доля щитовидной железы». Размеры доли 4,0x2,0x2,0см, на разрезе ткань мягко-эластической консистенции, красно-бурого цвета с наличием узла с четкими ровными границами, белесовато-серого цвета, неправильно-округлой формы, диаметром 2,0 см. Для гистологического исследования узел был взят полностью, изготовлено 5 парафиновых блоков.

При микроскопическом исследовании: узел микрофолликулярного строения в толстой фиброзной капсуле, четко отграничивающей его от окружающей ткани железы. Фолликулы расположены компактно, мелкие, с высокой клеточностью. Клетки выстилки фолликулов кубовидные, со светлой цитоплазмой. Ядра клеток крупные, округлые, с ровными контурами. Достоверные признаки изменений ядер, характерные для папиллярной карциномы, не обнаружены (рисунок 1, рисунок 2, а). Митотическая активность низкая: 1 фигура физиологического митоза на 10 полей зрения при увеличении x40. Признаки сосудистой инвазии выявлены не были (рисунок 3, а), однако в одном поле зрения 1-го из 5-ти макропрепаратов по краю опухолевого узла можно было заметить выпячивание капсулы без ее надрыва, что было расценено как сомнительная капсулярная инвазия.

Таким образом, данный опухолевый узел в правой доле щитовидной железы при микроскопическом исследовании по всем опорным диагностическим критериям соответствовал ФОНЗП.

С учётом молодого возраста пациентки материал из опухолевого узла был направлен для молекулярно-генетического исследования в ООО «Мирэль» (г. Новосибирск). Проведен ПЦР-анализ, с помощью которого определены уровни экспрессии миРНК-146b, -199b, -221, -31, -375, -451a, -551b и генов HMGA2, GMNN, CDKN2a. Наличие мутации V600E в гене BRAF не обнаружено. Отношение митохондриальной и ядерной ДНК в препарате в пределах нормы. На основе полученных данных в молекулярно-генетической лаборатории ООО «Мирэль» (г. Новосибирск) сформулировано заключение: «В материале маркеры злокачественности новообразования (риск злокачественности ~95%)».

С учётом результатов ПЦР-исследования принято решение о серийной дорезке парафинового блока, который стал источником макропрепарата с выпячиванием капсулы без ее надрыва, с целью углубления поиска признаков инвазивного роста. В результате тщательного микроскопического изучения ступенчатых срезов новообразования

правой доли щитовидной железы в одном из полей зрения обнаружены структурные признаки сосудистой и капсулярной инвазии (рисунок 2, б, рисунок 3, б, рисунок 4).

На основании полученных новых данных сформулировано следующее гистологическое заключение: C73.0, ICD-O code – 8335/3. Минимально инвазивная фолликулярная карцинома правой доли щитовидной железы (диаметром 2,0 см) с сосудистой и капсулярной инвазией (в собственную капсулу опухоли без врастания в капсулу щитовидной железы и без экстратиреоидного роста). pT₂NxMx.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные обзора литературы и представленного наблюдения позволяют считать целесообразным назначение молекулярно-генетического исследования в каждом случае верификации патологоанатомом ФОНЗП. Особенно ценными результаты этого исследования могут стать на дооперационном этапе. Тогда при диагностировании ФОНЗП на биопсийном материале (например, на трепано-биоптате щитовидной железы) данные его молекулярно-генетического изучения укажут на наличие или отсутствие риска злокачественности исследуемой опухоли, а также определят степень риска, выраженную в процентах. Полагаем, что это окажет существенное влияние на выбор хирургической тактики, а патологоанатом и врач-молекулярный биолог станут ключевыми фигурами диагностического процесса.

При патологоанатомической верификации ФОНЗП и выявлении экспрессии комплекса миРНК, указывающего на риск злокачественности опухоли, считаем целесообразным изготовление серийных ступенчатых срезов трепано-биоптата щитовидной железы для тщательного исследования зоны сомнительной инвазии.

РИСУНКИ

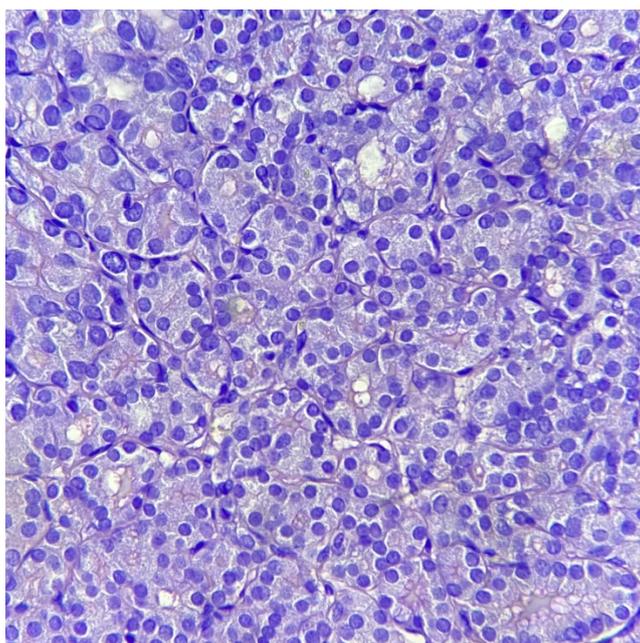
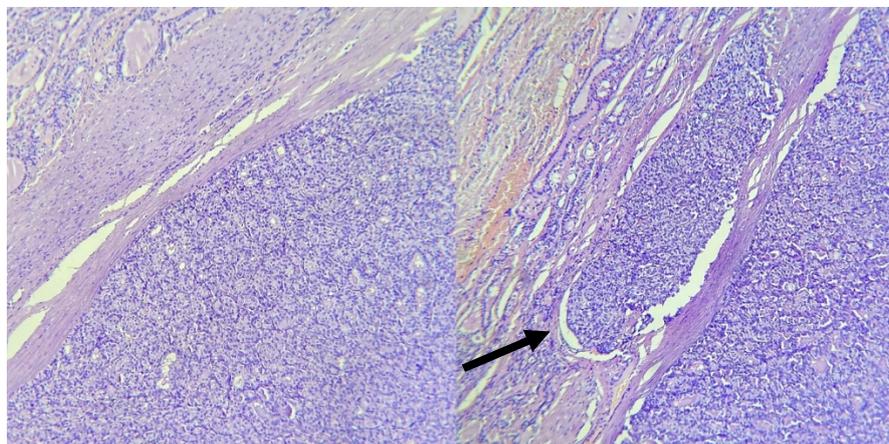


Рисунок 1 – Микроскопическая характеристика опухолевого узла правой доли щитовидной железы пациентки К. (операционный материал)

Микрофолликулярное строение опухоли, кубовидные клетки, округло-овальные относительно мономорфные крупные ядра, отсутствие изменений ядер, характерных для папиллярной карциномы.

Окраска гематоксилином и эозином, х400.



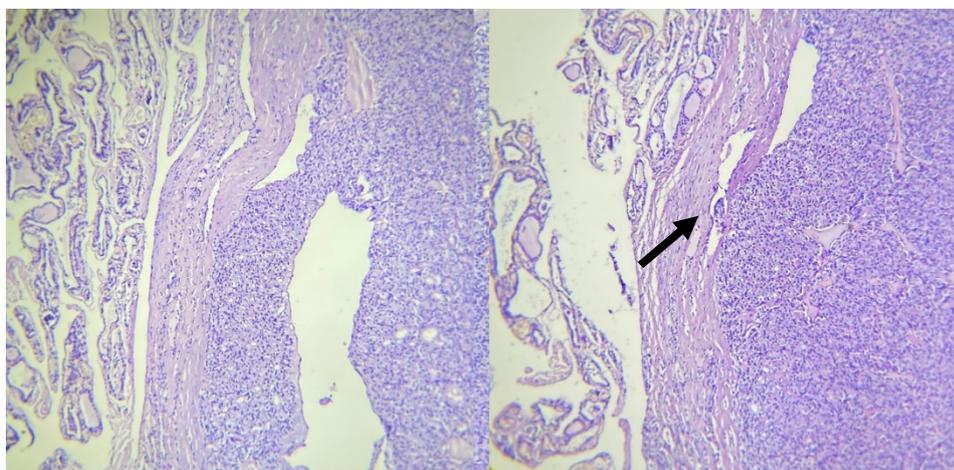
а)

б)

Рисунок 2 – Морфологическая характеристика опухоли правой доли щитовидной железы пациентки К. (операционный материал)

а – обзорная микроскопия материала до серийной дорезки материала, отсутствие признаков капсулярной инвазии; б – фокус достоверной капсулярной инвазии на ступенчатом срезе этого же парафинового блока: разрыв капсулы с распространением опухолевых комплексов за ее пределы (указано стрелкой).

а, б – окраска гематоксилином и эозином, х100.



а)

б)

Рисунок 3 – Микроскопическая характеристика опухолевого узла правой доли щитовидной железы пациентки К. (операционный материал)

а – обзорная микроскопия материала до серийной дорезки материала, отсутствие инвазии в сосуды капсулы опухолевого узла; б – фокус достоверной инвазии в сосуде капсулы опухолевого узла на ступенчатом срезе этого же парафинового блока (указано стрелкой).

а, б – окраска гематоксилином и эозином, х100.

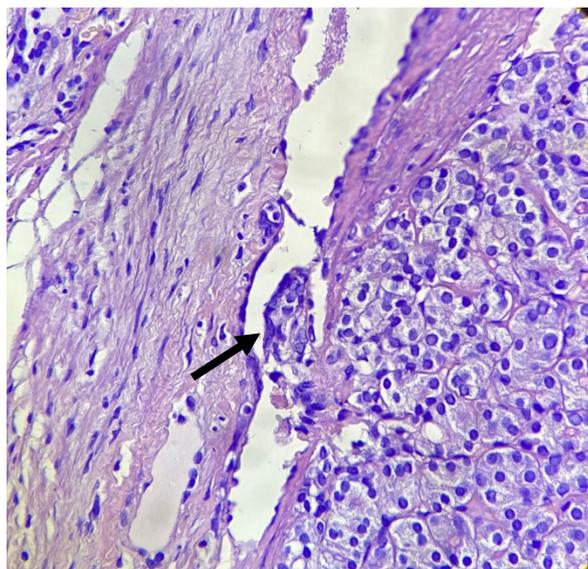


Рисунок 4 – Деталь рисунка 3, б

Фокус сосудистой инвазии. В капсуле определяется сосуд венозного типа, в просвете которого регистрируется фрагмент проросшей опухолевой ткани (указано стрелкой).

Окраска гематоксилином и эозином, х400.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111(5): 306-315.
3. Petrov V.G., Nelaeva A.A., Molozhavenko E.V., Ivashina E.G. Overview of foreign clinical guidelines for the use of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2019; 15(3): 96-109. [Петров В.Г., Нелаева А.А., Моложавенко Е.В., Ивашина Е.Г. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреология* 2019; 15(3): 96-109].
4. Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. 2020. URL: https://www.endocrin-centr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/differencirovanny_rak_shchitovidnoy_zhelezy.pdf (accessed: 21.09.2021). [Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/differencirovanny_rak_shchitovidnoy_zhelezy.pdf (дата обращения : 21.09.2021)].
5. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341-1346.
6. Serdyukova O.S., Titov S.E., Malakhina E.S., Rymar O.D. MicroRNAs – promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2018; 14(3): 140-148. [Сердюкова О.С., Титов С.Е., Малахина Е.С., Рымар О.Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреология* 2018; 14(3): 140-148].
7. Kang Y.Y., Liu Y., Wang M.L. et al. Construction and analyses of the microRNA-target gene differential regulatory network in thyroid carcinoma. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178331.

8. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843-854.
9. Aushev V.N. MicroRNA: small molecules of great significance. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2015; 8(1): 1-12. [Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. *Клиническая онкогематология* 2015; 8(1): 1-12].
10. Ambros V. A uniform system for microRNA annotation. *RNA* 2003; 9(3): 277-279.
11. Griffiths-Jones S., Grocock R.J., van Dongen S. et al. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucl Acids Res* 2006; 34 (Database issue): D140-144.
12. Tarmaev A.A., Beylerli O.A. MiRNAs as promising biomarkers in cancer. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2019; 11(3): 5-12. [Тармаев А.А., Бейлерли О.А. МикроРНК как перспективные биомаркеры при раке. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2019; 11(3): 5-12].
13. Nikiforova M.N., Chiosea S.I., Nikiforov Y.E. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocrine Pathology* 2009; 20(2): 85-91.
14. Santiago K., Chen Wongworawat Y. Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology* 2020; 2020: 2052396.
15. Shen R., Liyanarachchi S., Li W. et al. MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to “atypia of undetermined significance” cases. *Thyroid* 2012; 22(1): 9-16.
16. Comer B.S., Camoretti-Mercado B., Kogut P.C. et al. MicroRNA-146a and microRNA-146b expression and anti-inflammatory function in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307: L727-734.
17. Jeffries J., Zhou W., Hsu A.Y., Deng Q. miRNA-223 at the crossroads of inflammation and cancer. *Cancer Lett* 2019; 451: 136-141.
18. Baroukh N.N., Van Obberghen E. Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain. *FEBS J* 2009; 276 (22): 6509-6521.
19. Zhu S., Cao L., Zhu J. et al. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. *Clinica Chimica Acta* 2013; 424; 66-72.
20. Kukava N.G., Shakhnovich R.M., Osmak G.Zh. et al. The role of microRNA in the development of ischemic heart disease. *Kardiologiya* 2019; 59(10): 78-87. [Кукава Н.Г., Шахнович Р.М., Осмак Г.Ж. и др. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2019; 59(10): 78-87].
21. Li Y., Song Y-H., Li F. et al. microRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009; 381(1): 81-83.
22. He H., Jazdzewski K., Li W. et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102(52): 19075-19080.
23. Koshizuka K., Hanazawa T., Kikkawa N. et al. Regulation of ITGA3 by the anti-tumor miR-199 family inhibits cancer cell migration and invasion in head and neck cancer. *Cancer Science* 2017; 108(8): 1681.
24. Kim K.S., Jeong D., Sari I.N. et al. miR551b Regulates Colorectal Cancer Progression by Targeting the ZEB1 Signaling Axis. *Cancers* 2019, 11: 735.
25. Valastyan S., Chang A., Benaich N. et al. Concurrent suppression of integrin alpha5, radixin, and RhoA phenocopies the effects of miR-31 on metastasis. *Cancer Res* 2010; 70 (12): 5147-5154.
26. Valastyan S., Chang A., Benaich N. et al. Activation of miR-31 function in already-established metastases elicits metastatic regression. *Genes Dev* 2011; 25 (6): 646-659.
27. Slaby O., Svoboda M., Fabian P. et al. Altered expression of mir-21, mir-31, mir-143 and mir-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007; 72: 397-402.

28. Sreedharan L., Mayne G.C., Watson D.I. et al. MicroRNA profile in neosquamous esophageal mucosa following ablation of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2017; 23(30): 5508-5518.
29. Wang F., Gao Y., Yuan Y. et al. MicroRNA-31 Can Positively Regulate the Proliferation, Differentiation and Migration of Keratinocytes. *Biomed Hub* 2020; 5: 1-12.
30. Howell M., Adam C., Hye-Jung K. et al. The microRNA miR-31 inhibits CD8(+) T cell function in chronic viral infection. *Nature immunology* 2017; 18: 791-799.
31. Bian H.B., Pan X., Yang J.S. et al. Upregulation of microRNA-451 increases cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cell line (A549). *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30(1): 20.
32. Bandres E., Bitarte N., Arias F. et al. microRNA-451 Regulates Macrophage Migration Inhibitory Factor Production and Proliferation of Gastrointestinal Cancer Cells. *Clin Cancer Res* 2009; 15(7): 2281-2290.
33. Bergamaschi A., Katzenellenbogen B. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3 and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. *Oncogene* 2021; 31: 39-47.
34. Jakub G., Agnieszka B., Michal N. et al. microRNA-451 A conditional switch controlling glioma cell proliferation and migration. *Cell cycle* 2010; 9(14): 2742-2748.
35. Pan X., Wang R., Wang Z.X. The potential role of miR-451 in cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(7): 1153-1162.
36. Tan L., Zhao M., Wu H. et al. Downregulated Serum Exosomal miR-451a Expression Correlates With Renal Damage and Its Intercellular Communication Role in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2021; 12: 630112.
37. Sheu S.Y., Grabellus F., Schwertheim S. et al. Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br J Cancer* 2010; 102(2): 376-382.
38. Lee J.C., Zhao J.T., Clifton-Bligh R.J. et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer* 2013; 119(24): 4358-4365.
39. Stokowy T., Wojta's B., Fujarewicz K. et al. miRNAs with the potential to distinguish follicular thyroid carcinomas from benign follicular thyroid tumors: results of a meta-analysis. *Horm Metab Res* 2014; 46(3): 171-180.
40. Celano M., Rosignolo F., Maggisano V. et al. MicroRNAs as biomarkers in thyroid carcinoma. *Int J Genomics* 2017; 2017: 6496570.
41. Abraham D., Jackson N., Gundara J.S. et al. MicroRNA profiling of sporadic and hereditary medullary thyroid cancer identifies predictors of nodal metastasis, prognosis, and potential therapeutic targets. *Clin Cancer Res* 2011; 17(14): 4772-4781.

Сведения об авторах:

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ, врач-патологоанатом, doctorkel@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку

Сергийко Сергей Владимирович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, врач-хирург

Ильина Татьяна Евгеньевна – ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ, аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины, врач-патологоанатом

УДК: 616.89-02-092

Для ссылки: Филиппова Ю.Ю. Сигнальные молекулы оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» как маркеры тяжести течения расстройств аутистического спектра / Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 34-40.

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ОСИ «МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – ИММУННАЯ СИСТЕМА – МОЗГ» КАК МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

SIGNALING MOLECULES OF THE "MICROBIOTA – GUT – IMMUNE SYSTEM – BRAIN" AXIS AS MARKERS AUTISM SPECTRUM DISORDERS SEVERITY

Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время сигнальные молекулы оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» могут рассматриваться как возможные биомаркеры расстройств аутистического спектра (РАС), обладающие потенциальной диагностической и терапевтической ценностью. Цель исследования – на основе оценки периферических сигнальных молекул цитокиновой, нейроэндокринной и бактериальной систем построить прогностическую математическую модель риска тяжелого течения РАС в детском возрасте. В исследование включено 82 ребенка с РАС, которые по степени тяжести клинических симптомов разделены на две группы «РАС-тип» – легкое течение, и «РАС-шизотип» – тяжелое течение болезни. Уровни некоторых цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-10 и IL-4) и нейрогормонов (кортизола, АКТГ, дофамина, адреналина, норадреналина, серотонина и окситоцина) определяли в плазме крови методом ИФА. Детекцию микроорганизмов типов: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, проводили в цельной крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии микробных маркеров. Для построения математической модели применяли метод множественной логистической регрессии. В результате исследования нами получена математическая модель, которая на основе комбинации четырех периферических биомаркеров (IL-6, IFN- γ , дофамина и *Fusobacterium spp.*) позволяет с высокой диагностической эффективностью (94,06 %), начиная с трехлетнего возраста, прогнозировать тяжелое течение болезни у детей с РАС.

Ключевые слова: цитокины, нейрогормоны, микробиота тонкого кишечника, расстройства аутистического спектра

SUMMARY

Currently, signaling molecules of the «microbiota-gut-immune system-brain» axis can be considered, with the potential diagnostic and therapeutic value, as a biomarkers of autism spectrum disorders (ASD). Aim: based on the assessment of peripheral signaling molecules of the cytokine, neuroendocrine and bacterial systems, detect a predictive mathematical model of the risk of severe ASD in childhood. 82 children with ASD were included into the study. According to the severity of clinical symptoms, children were divided into two groups: «ASD-type» – mild severity, and «ASD-schizotype» – high severity. Plasma levels of cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-10 and IL-4) and neurohormones (cortisol, ACTH, dopamine, adrenaline, norepinephrine, serotonin and oxytocin) were determined by ELISA. The microorganisms phylums: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* was carried out in whole blood by gas chromatography – mass spectrometry of microbial markers. To construct a mathematical model, the method of multiple logistic regression was used. We obtained a mathematical model, which, based on a combination of four peripheral biomarkers (IL-6, IFN- γ , dopamine and *Fusobacterium spp.*), allows with a high diagnostic efficiency (94.06%) to predict severity of diseases in children with ASD.

Keywords: cytokines, neurohormones, small intestine microbiota, autism spectrum disorders

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) включают группу комплексных расстройств нейроразвития, вызванных взаимодействием между генетическими, эпигенетическими детерминантами и факторами окружающей среды [1, 2].

В последние десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости РАС, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и социально-экономическую сферу жизни общества. Однако исследования, оценивающие распространенность РАС, демонстрируют широкий разброс показателей в разных странах. Это связано с множеством факторов, включая различия в методологических подходах к выявлению случаев РАС (использование в качестве диагностических критериев МКБ-10 или DSM-5), возраст постановки диагноза и выраженную гетерогенность клинических симптомов РАС [3, 4]. Такого рода гетерогенность РАС определяет сложности в выявлении биологических маркеров заболевания (клинический диагноз ставится на основе фенотипических признаков) и в разработке стандартизированных медико-социальных программ по реабилитации [5]. Хотя фенотипическая характеристика нарушений нейроразвития играет важную роль в клинической практике, в ее основе могут лежать разные молекулярные механизмы. Поэтому лечение «фенотипического диагноза» конкретным терапевтическим препаратом или вмешательством может быть чрезвычайно эффективным для одного индивидуума, но совершенно неэффективным для другого [2].

Важной задачей современных исследований РАС является определение множества генетических, эпигенетических и патофизиологических процессов, лежащих в основе каждого клинического фенотипа. Это может позволить выделить подгруппы РАС с определенными профилями биомаркеров, для которых можно будет подобрать персонализированную терапию [2].

В качестве кандидатов на роль биологических маркеров может выступать комплекс периферических сигнальных молекул оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг», т.к. многими авторами показано, что кроме клинических признаков, для людей с РАС характерны: системное воспаление и высокая распространенность дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, до 70%) [6, 7].

Среди потенциальных механизмов, с помощью которых микробиота кишечника может влиять на функцию центральной нервной системы и поведение при РАС, выделяют эффекты на врожденную иммунную систему (за счет циркулирующих уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), а также производство метаболитов (например, короткоцепочечных жирных кислот), которые способны модулировать активность иммунной и симпатической нервной системы [8].

Хотя причинно-следственная связь между РАС и микробиотой кишечника не установлена, авторами показано, что дисфункция ЖКТ может усиливать поведенческие симптомы у детей с РАС и определять тяжесть заболевания [9, 10]. Поэтому сигнальные молекулы оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» могут рассматриваться как возможные биомаркеры РАС, обладающие потенциальной диагностической и терапевтической ценностью [10].

Цель исследования – на основе оценки периферических сигнальных молекул цитокиновой, нейроэндокринной и бактериальной систем построить прогностическую математическую модель риска тяжелого течения РАС в детском возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучено 44 сигнальных молекулы цитокиновой, нейрогормональной и бактериальной систем в одном образце крови у 82 детей с РАС. Возраст детей составил от 3 до 13 лет (медиана – 6,0 лет). Распределение по полу: 4:1 (64 мальчика и 18 девочек). Все дети с РАС находились на диспансерном учете у врачей-психотерапевтов и на момент исследования не имели терапии по основному заболеванию и острых респираторных вирусных инфекций. В зависимости от различий в показателях цитокиновой и нейроэндокринной систем дети с РАС были разделены на две группы (биологических фенотипа), названных нами «РАС-тип» и «РАС-шизотип». Дети группы «РАС-тип» имели высокое сходство биологических параметров с нейротипичными детьми (легкое течение заболевания), а группы «РАС-шизотип» – с детьми с расстройствами шизофренического спектра (РШС) (тяжелое течение болезни) [11]. Полномочными представителями всех детей были подписаны информированные согласия на использование результатов исследования в научной работе.

15 анализов цитокиновой и нейроэндокринной систем определены в плазме крови обследованных лиц методом твердофазного иммуоферментного анализа: IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-10 и IL-4 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск); кортизол (ООО «Хема», Россия), адренкортикотропный гормон (АКТГ, «Biomerica», Германия), норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин («IBL International», Германия), окситоцин («Peninsula Laboratories International», США), триптофан и кинуренин («Immundiagnostik AG», Германия) [11].

Детекцию метаболитов микроорганизмов тонкого кишечника (высшие жирные кислоты, альдегиды, спирты, стерины клеточных стенок) проводили в цельной крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии микробных маркеров. Концентра-

цию метаболитов пересчитывали в количество соответствующих родов/видов микроорганизмов, относящихся к типам *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, как описано ранее [12].

Предварительная статистическая обработка данных включала определение типа распределения данных в тесте Колмогорова-Смирнова и поиск различий между группами методом Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$. Построение модели риска тяжелого течения РАС проводили на 20 показателях, имеющих статистически значимые различия между группами, с помощью метода множественной логистической регрессии. Для редукции количества показателей, включенных в модель, применяли прямую пошаговую технику. Оценку диагностической эффективности полученной модели выполняли по показателям чувствительности, специфичности, а также площади под характеристической ROC-кривой.

Модель логистической регрессии имеет вид:

$$\text{Логит}(P) = \text{Константа} + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n$$

где P – вероятность отнесения ребенка к группе с легким или тяжелым течением РАС,

$$\text{Логит}(P) = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right),$$

a_i – коэффициенты регрессии (равны \ln ОШ (отношения шансов) для каждой из независимых переменных),

X_i – значения вошедших в модель показателей.

Зная коэффициенты регрессии, можно рассчитать P :

$$P = \left(\frac{1}{1 + e^{-\text{Логит}(P)}} \right)$$

где e – математическая константа = 2,718281828

Если $P < 0,5$ ребенка следует причислить к группе 0 (легкое течение РАС – группа «РАС-тип»), если $P > 0,5$ – к группе 1 (тяжелое течение РАС – группа «РАС-шизотип»).

Все расчеты выполнены в пакете прикладных программ MedCalc (V. 20.009).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что дети с РАС обладают выраженной гетерогенностью системных уровней некоторых сигнальных молекул оси «микробиота – иммунная система – кишечник – мозг», и могут быть разделены на два биологических фенотипа: с легким течением болезни – «РАС-тип», и с тяжелым течением – «РАС-шизотип» [11].

Тяжесть течения определялась как клиническими симптомами (депривация, повышенные уровни тревоги и агрессии), так и значимыми различиями в периферических уровнях 20 показателей цитокиновой, нейроэндокринной систем и микробного сообщества тонкого кишечника. Так, для детей биологического фенотипа «РАС-шизотип» по сравнению с детьми фенотипа «РАС-тип» были характерны:

1) состояние системного субклинического воспаления (высокие концентрации IL-6, IFN- γ и низкие – IL-10 IL-1 β , TNF- α), поддержанное

2) дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (низкие значения кортизола и АКТГ) и симпато-адренomedулярной оси (низкие показатели адреналина и дофамина);

3) нарушения в серотонинергической системе (сниженные уровни триптофана, серотонина и кинуренина) [11];

4) перестройка структуры микробиоты тонкого кишечника (численность *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Moraxella spp.* ниже, а *Enterococcus spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Pseudonocardia spp.* – выше).

На основе значений перечисленных выше показателей, нами была предпринята попытка создать прогностическую модель риска тяжелого течения РАС (фенотип «РАС-шизотип»). Чтобы модель можно было эффективно использовать в клинической практике, с помощью метода логистической регрессии с прямой пошаговой техникой нами были отобраны только показатели с наибольшей диагностической значимостью.

В результате анализа получена модель, в основу которой легли четыре показателя: провоспалительные цитокины – IL-6, IFN- γ , дофамин и *Fusobacterium spp.* (параметры и характеристика модели представлена в таблице 1).

Уравнение вероятности риска развития тяжелого течения при РАС имеет вид:

$$\text{Логит}(P) = -4,055 + 0,362X_1 + 0,494X_2 - 0,028X_3 - 1,219X_4$$

где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , – концентрация IL-6, IFN- γ , дофамина и *Fusobacterium spp.* в плазме крови конкретного ребенка.

Полученная модель обладает высокой статистической значимостью ($P < 0,001$) и хорошей диагностической эффективностью (94,06%).

Проверка модели была проведена на показателях двух детей фенотипов «РАС-тип» и «РАС-шизотип», не использованных при её построении. Количество правильно классифицированных случаев составило 100%.

Интересно отметить, что в модель риска развития тяжелого течения РАС вошли сигнальные молекулы всех трех систем: цитокиновой (IL-6, IFN- γ), нейроэндокринной (дофамин) и микробиоты тонкого кишечника (*Fusobacterium spp.*), что может свидетельствовать о высокой интеграции их взаимодействий в рамках оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг».

Объединение в модели конкретных показателей, вероятно, тоже может иметь определенную закономерность. Так, авторами показано наличие системного хронического воспаления у людей с РАС [13, 14]. В нашей работе оно обусловлено, прежде всего, высокими периферическими уровнями IL-6 и IFN γ у детей биологического фенотипа «РАС-шизотип» [11]. Воспалительный потенциал периферии находит отражение в наличии нейровоспаления при РАС, которое может приводить к изменениям иммунных, эндокринных и нейромедиаторных функций мозга [15].

Согласно гипотезе «социальной мотивации аутизма», нейровоспаление может нарушить развитие мезолимбических дофаминергических нейронов (низкий уровень дофамина), которые имеют решающее значение для оптимального функционирования систем обработки социального вознаграждения. Снижение мотивации к взаимодействию с людьми и уменьшение удовольствия, получаемого от социальных взаимодействий, могут изменить типичное социальное развитие и способствовать возникновению основных дефицитов социальной коммуникации при РАС [16].

С другой стороны, дофамин влияет на множество периферических функций, включая регуляцию иммунной системы и состояние ЖКТ [17]. Низкие уровни дофамина и нарушение передачи сигналов дофаминергической системы могут способствовать воспалительной реакции на периферии и, как показано в работе G. DiCarlo с соавторами, могут обуславливать изменения в составе микробиоты ЖКТ (в том числе снижение представителей рода *Fusobacterium*) и метаболические нарушения, которые часто встречаются у людей с РАС [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплекс сигнальных молекул оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» может быть использован в качестве биологических маркеров тяжелого течения РАС в детском возрасте.

Полученная в работе математическая модель на основе комбинации четырех периферических биомаркеров (IL-6, IFN- γ , дофамина и *Fusobacterium spp.*) позволяет с высокой точностью, начиная с трехлетнего возраста, прогнозировать тяжелое течение болезни у детей с РАС.

Таблица 1. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогноза тяжелого течения РАС

Показатели	Коэффициент регрессии \pm стандартная ошибка	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Оценка значимости P
IL-6	0,362 \pm 0,169	1,44 (1,03 – 2,0)	0,033
IFN- γ	0,494 \pm 0,173	1,64 (1,17 – 2,30)	0,004
Дофамин	-0,028 \pm 0,011	0,97 (0,95 – 0,99)	0,008
<i>Fusobacterium spp.</i>	-1,219 \pm 1,0383	0,30 (0,14 – 0,63)	0,002
Константа	-4,055		
Модель полностью: $\chi^2 = 88,30$; $df=4$; $P<0,0001$; Чувствительность – 93,33 %, Специфичность – 94,79 %; Диагностическая эффективность – 94,06%; Доля корректно классифицированных случаев – 94,44 %; Площадь под ROC-кривой – 0,969 \pm 0,0146 (95% ДИ: 0,921 – 0,992).			

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Siniscalco D., Cirillo A., Bradstreet J.J. et al. Epigenetic findings in autism: new perspectives for therapy. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 4261-4273.
2. Goldani A.A., Downs S.R., Widjaja F. et al. Biomarkers in autism. *Front Psychiatry* 2014; 5: 100.
3. Chiarotti F., Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci* 2020; 10(5): 274.
4. Williams J.G., Higgins J.P., Brayne C.E. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 8-15.
5. Bjørklund G., Meguid N.A., El-Ansary A. et al. Diagnostic and Severity-Tracking Biomarkers for Autism Spectrum Disorder. *J Mol Neurosci* 2018; 66(4): 492-511.

6. Santocchi E., Guiducci L., Fulceri F. et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 183.
7. van Sadelhoff J.H.J., Perez Pardo P., Wu J. et al. The gut-immune-brain axis in autism spectrum disorders; a focus on amino acids. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 247.
8. Borre Y.E., O'Keeffe G.W., Clarke G. et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20: 509-518.
9. Mazefsky C.A., Schreiber D.R., Olin T.M. et al. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism* 2014; 18: 493-501.
10. Srikantha P., Mohajeri M.H. The Possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2115.
11. Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L. Cognitive axis of ageing: inflammation – small intestine microbiota. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2017; 5: 3-9. [Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Когнитивная ось старости: воспаление – микробиота тонкого кишечника. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2017; 5: 3-9].
12. Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu. Congruency and phenotypic plasticity of immune and nervous systems in children with autism spectrum disorders compared to schizophrenia spectrum disorders. *Meditinskaya immunologiya* 2020; 22(4): 703-716. [Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю. Конгруэнтность и фенотипическая пластичность иммунной и нервной систем у детей с расстройствами аутистического спектра в сравнении с расстройствами шизофренического спектра. *Медицинская иммунология* 2020; 22(4): 703-716].
13. Goines P.E., Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 36: 67-81.
14. Prata J., Santos S.G., Almeida M.I. et al. Bridging autism spectrum disorders and schizophrenia through inflammation and biomarkers - pre-clinical and clinical investigations. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 179.
15. Alabdali A., Al-Ayadhi L., El-Ansary A. Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 4.
16. Greene R.K., Walsh E., Mosner M.G. et al. A potential mechanistic role for neuroinflammation in reward processing impairments in autism spectrum disorder. *Biological Psychology* 2019; 142: 1-12.
17. Matt S.M., Gaskill P.J. Where Is dopamine and how do immune cells see it?: Dopamine-mediated immune cell function in health and disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; 15(1): 114-164.
18. DiCarlo G.E., Mabry S.J., Cao X. et al. Autism-associated variant in the SLC6A3 gene alters the oral microbiome and metabolism in a murine model. *Front Psychiatry* 2021; 12: 655451.

Сведения об авторах:

Филиппова Юлия Юрьевна – к.б.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», ORCID: 0000-0001-5041-6440, julse@rambler.ru

Бурмистрова Александра Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», ORCID: 0000-0001-6462-9500, [burmal@csu.ru](mailto:burmamal@csu.ru)

Для ссылки: Семёнов Ю.А. Патологоанатомическая и молекулярно-биологическая характеристика плацент при преждевременных родах с различными перинатальными исходами / Ю.А. Семёнов¹, Е.Д. Казачков¹, Ю.А. Веряскина², А.В. Чижовская¹, Г.В. Сычугов¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 41-50.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ

Семёнов Ю.А.¹, Казачков Е.Л.¹, Веряскина Ю.А.², Чижовская А.В.¹, Сычугов Г.В.¹

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

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия

PATHOLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PLACENTAS IN PRETERM BIRTH WITH VARIOUS PERINATAL OUTCOMES

Semyonov Yu.A.¹, Kazachkov E.L.¹, Veryaskina Yu.A.², Chizhovskaya A.V.¹, Sychugov G.V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

²Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов гистологического исследования последа, иммуногистохимического изучения плаценты, а также особенностей экспрессии ряда микроРНК в ткани плаценты у женщин с преждевременными родами и различными перинатальными исходами. Исследовано 60 последов пациенток, беременность которых завершилась преждевременными родами, из них последы 30 пациенток, у которых беременность закончилась преждевременными родами с перинатальными потерями (1 группа), и последы 30 женщин с преждевременными родами без перинатальных потерь (2 группа). Установлено, что частота, выраженность и активность воспалительных изменений, гипоксического повреждения, нарушения энергетической функции, уровня апоптоза синцитиотрофобласта в последах пациенток 1 группы статистически значимо выше по сравнению с последами женщин с преждевременными родами и отсутствием перинатальных потерь. Показано, что статистически значимо более низкий уровень экспрессии мкРНК-223 усиливает воспалительные процессы в плаценте, а более низкий уровень экспрессии мкРНК-221 способствует индукции процессов

апоптоза в синцитиотрофобласте, ускоренных на фоне гипоксического повреждения плаценты.

Ключевые слова: преждевременные роды, различные перинатальные исходы, гистологические и иммуногистохимические особенности последа, экспрессия тканями плаценты мкРНК-223 и мкРНК-221

SUMMARY

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the results of histological examination of the placenta, immunohistochemical examination of the placenta, as well as the features of the expression of a number of microRNAs in placental tissue in women with preterm birth and various perinatal outcomes. We studied 60 afterbirth of patients whose pregnancy ended with premature birth, including 30 afterbirth of patients whose pregnancy ended with premature birth with perinatal losses (group 1), and the afterbirth of 30 women with premature birth without perinatal losses (group 2). It was found that the frequency, severity and activity of inflammatory changes, hypoxic damage, impaired energy function, the level of syncytiotrophoblast apoptosis in the afterbirth of group 1 patients was statistically significantly higher compared to the afterbirth of women with premature birth and the absence of perinatal losses. It was shown that a statistically significantly lower level of mcRNA-223 expression increases inflammatory processes in the placenta, and a lower level of mcRNA-221 expression promotes the induction of apoptosis processes in the syncytiotrophoblast, accelerated against the background of hypoxic damage to the placenta.

Key words: premature birth, various perinatal outcomes, histological and immunohistochemical features of the afterbirth, expression of miRNA-223 and miRNA-221 by placental tissues

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды, частота которых варьирует в разных странах от 5 до 18% [1, 2], являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности.

В 70% случаев преждевременные роды заканчиваются неонатальной смертью, в 36% – младенческой, а до 50% выживших детей имеют отдаленные неврологические последствия [3, 4].

Принято считать [5, 6], что в генезе спонтанных преждевременных родов ведущим является инфекционный фактор, а именно, внутриматочная инфекция как следствие восходящего инфицирования микроорганизмами из нижних половых путей и как результат персистенции микроорганизмов в эндометрии при хроническом эндометрите. При этом плацента как главный орган, обеспечивающий жизненно важные процессы у плода, обладает широким спектром компенсаторных и приспособительных механизмов [7]. Но вопрос о том, почему в одних случаях при спонтанных преждевременных родах перинатальные потери отсутствуют, а в других – имеют место, до сих пор не решён.

В последние годы всё более возрастает интерес к исследованию микроРНК (мкРНК) – классу коротких последовательностей нуклеотидов РНК, которые не участвуют в синтезе белка, но как посттранскрипционные негативные регуляторы экспрессии

генов осуществляют эпигенетическую регуляцию ряда биологических процессов, в частности, течения беременности [8, 9]. Число специфичных мкРНК в зрелой плаценте человека колеблется, по данным разных авторов, от 300 до 600 [10, 11], однако функциональное значение некоторых «плацентарных» мкРНК, освобождающихся в материнский кровоток при патологии беременности, в частности, при преждевременных родах, до настоящего времени чётко не определено.

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов гистологического исследования последа, иммуногистохимического изучения плаценты, а также особенностей экспрессии ряда микроРНК в ткани плаценты у женщин с преждевременными родами и различными перинатальными исходами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 60 последов пациенток ГБУЗ «Областной перинатальный центр», беременность которых завершилась преждевременными родами на различных сроках гестации. 1-ю группу составили последы 30 пациенток, у которых беременность закончилась преждевременными родами с перинатальными потерями; 2-ю группу – последы 30 пациенток с преждевременными родами без перинатальных потерь.

Критерии включения в 1-ю и 2-ю группу: спонтанные ранние преждевременные роды, преждевременные роды, поздние преждевременные роды, наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации.

Критерии исключения: очень ранние преждевременные роды (22-27 недель 6 дней), индуцированные преждевременные роды, многоплодная беременность, беременность после ЭКО, антенатальная гибель плода, наличие врождённых пороков развития плода, тяжёлая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, пороки развития матки, тяжёлые экстрагенитальные заболевания с декомпенсацией, ВИЧ-инфекция, туберкулёз, злокачественные опухоли любой локализации.

Морфологическое исследование выполнено с учётом основных положений программы диагностики и алгоритма изучения последа [12-14] с формулированием патоморфологического заключения в пределах 48-72 часов с момента родов.

После макроскопического изучения последа из центральной зоны плацентарного ложа иссекали полоску ткани 3х0,5х0,5 см, которую прикрепляли к плотной бумаге эндометриальной поверхностью и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Затем из родившейся плаценты вырезали 3-4 кусочка ткани размерами 2х2х3 см. Фрагменты проводили по традиционной схеме [15] и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону по общеизвестным прописям [16].

Для иммуногистохимической визуализации депарафинированные срезы помещали на предметные стекла с полилизиновым покрытием, а для иммунного окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULTI, Япония). Срезы инкубировали с моно- и поликлональными антителами к рецепторам CD31 (клон JC70, Cell Marque, USA), GLUT1 и GLUT3 (polyclonal, Cell Marque, USA), HIF1 α (polyclonal, HUABIO, USA), VEGF (клон SP07-01, HUABIO, USA), VEGF-R1 (polyclonal, HUABIO, USA), VEGF-R2 (polyclonal, HUABIO, USA), кас-

пазы 3 (CPP32) (клон JHM62, Novocastra, UK), PIGF (polyclonal, HUABIO, USA) во влажной камере 60 мин при температуре 37°C.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции получали микрофотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Carl Zeiss PrimoStar», цифровой камеры «Pixer Pro 150ES», персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7. Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты.

Фотосъемку проводили при увеличении 400 (окуляр 10, объектив 40) с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, время экспозиции 4,11 мс, размер изображения 1024x768 пикселей, графический формат изображения JPEG. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» (ВидеоТест, Россия). Окрашенные изучаемые структуры автоматически классифицировались программой на 10 цветовых каналов в зависимости от цвета и интенсивности окрашивания. После такой градации на интересующие структуры накладывались псевдоцветные маски. При этом рассчитывали относительную площадь изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого кадра (об%).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования выполняли на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Изучали уровень экспрессии мкРНК - 31, -100, -146b, -150, -204, -221, -223, -1246, -128, -let7a, -126, -451, -23a, -21, -125b, -26a, 29b, -191 в плаценте. Для этого поэтапно проводили депарафинизацию материала с использованием минерального масла, экстракцию РНК, реакцию обратной транскрипции и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени.

Выделение нуклеиновых кислот из образцов проводили с использованием набора реагентов «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Россия). Реакцию обратной транскрипции для получения кДНК проводили в объеме 30 мкл. Использовали готовые реакционные смеси «РеалБест Мастер микс ОТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Все олигонуклеотиды были синтезированы в АО «Вектор-Бест» (Россия). Полученную реакционную смесь, содержащую кДНК, в объеме 3 мкл, сразу использовали в качестве матрицы для проведения ПЦР в реальном времени на приборе CFX 96 (Bio-Rad, USA).

Измерение уровней экспрессии мкРНК проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, USA). Реакцию проводили в объеме 30 мкл: 3 мкл полученной кДНК, 14 мкл H₂O, 3 мкл 10x буфера для ПЦР (АО «Вектор-Бест», Россия), 3 мкл 4 мМ раствора дезоксинуклеозидтрифосфатов, 3 мкл 10% раствора BSA, 1 мкл Taq-полимеразы (АО «Вектор-Бест», Россия) в комплексе с моноклональными антителами к ее активному центру (Clontech, USA), 3 мкл раствора прямого и обратного праймеров (5 мкМ) и зонда (2.5 мкМ). Системы праймеров и зондов разработаны компанией АО «Вектор-Бест» (Россия). Эффективность реакции составляет 90-100%. Анализ полученных данных пороговых циклов ПЦР в реальном времени проводили 2(-ΔCt) методом [17]. Исследование уровня экспрессии мкРНК выполняли в лаборатории молекулярной генетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН (Новосибирск).

Статистические расчеты были выполнены с помощью лицензионных статистических пакетов программ: SPSS 22, Statistica for Windows 6.0, STADIA 6.3 prof. Полученные морфометрические данные перед статистической обработкой проверялись на нормальность распределения по группам наблюдения с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В обеих группах исследования распределение данных соответствовало закону нормального распределения ($p > 0,2$) [18]. Данные иммуногистохимического исследования представляли в виде среднего и стандартного отклонения ($M (SD)$). Различия средних величин в группах наблюдений оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа One Way ANOVA test.

Статистическую обработку данных по уровню экспрессии мкРНК проводили на основе непараметрического коэффициента Манна-Уитни с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., USA). При интерпретации результатов статистического анализа величина уровня значимости (p), равная 0,05, принята за критическую.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении последов 1-й группы в 27 (90%) наблюдениях обнаружены структурные перестройки, характерные для распространённых воспалительных изменений. При этом отмечали различные проявления экссудативного воспаления, зачастую носящие серозно-гнойный либо фибринозно-гнойный характер, однако гнойно-деструктивных изменений тканей последа не было выявлено ни в одном наблюдении.

Ключевыми клетками экссудата являлись нейтрофильные гранулоциты, хотя интенсивность гранулоцитарной инфильтрации в различных зонах последа существенно варьировалась. Так, во всех случаях воспалительных изменений последа ($n=27$) 1-й группы регистрировали различно выраженный гнойный субхориальный интервиллезит с преимущественной межворсинчатой локализацией гранулоцитарного экссудата, некробиотическими расстройствами синцития ворсин, а также дистрофическими изменениями покровов хориальной, реже – базальной пластинок.

Кроме того, в этих последах выявляли терминальный (стволовой) виллузит, который проявлялся гранулоцитарным экссудатом в строме терминальных либо стволовых ворсин и, вероятно, был следствием интервиллезита. Просветы сосудов терминальных и стволовых ворсин выглядели расширенными, здесь наблюдался феномен краевого стояния гранулоцитов и диапедез последних за пределы сосудов в строму. В отдельных полях зрения просветы капилляров, венул, реже – артериол были obturированы смешанными тромбами.

Со стороны базальной пластинки нередко (25; 92,6%) регистрировали структурные изменения, характерные для базального децидуита. Последние складывались из гранулоцитарной инфильтрации базальной пластинки, различных дистрофических и некробиотических расстройств клеток decidua, спиральных артерий и вен, иногда с явлениями пролиферации сосудистого эндотелия. Реже (14; 51,9%) базальный децидуит сочетался с серозно-гнойным септальным децидуитом, когда описанные выше альтеративно-воспалительные изменения регистрировались в септах, разделяющих котиледоны.

Лёгкая форма плацентарного хориоамнионита обнаружена в 26 (96,3%) последах 1-й группы с воспалительными изменениями наряду с выявленными субхориальным интервиллезитом и васкулитами сосудов пуповины. При лёгком плацентарном хориоамнионите регистрировалась скудная гранулоцитарная инфильтрация амниона, близлежащих к плодоставляющей сосудистых стенок и прилежащей хориальной пластинки.

При микроскопическом исследовании последа с воспалительными изменениями в 8 (29,6%) наблюдениях 1-й группы обнаружены явления неспецифического фуникулита, главным образом, в виде изолированного флебита. При этом стенки вены и фракция

вартонова студня, прилежащего к сосуду, были инфильтрированы нейтрофильными гранулоцитами с примесью лимфоцитов, однако ни в одном случае элементы инфильтрата не достигали эпителиального компартмента пуповины.

При изучении последов с воспалительными изменениями тканей в 5 (18,5%) случаях 1-й группы выявлены структурные изменения, характерные для париетального амниохориодецидуита (мембранита), когда слабая гранулоцитарная инфильтрация регистрировалась в амнионе, гладком хорионе и истинной отпадающей оболочке.

В 28 (93,3%) последах 1-й группы при микроскопическом исследовании обнаружены морфологические признаки плацентарной недостаточности, трактуемой сегодня как полиэтиологический синдром, при котором потребности развивающегося плода превышают функциональные возможности плаценты [19]. Принято считать, что плацентарная недостаточность обусловлена зачастую морфофункциональными изменениями ткани плаценты, представляющими собой результат сложной реакции фетоплацентарной системы на различные патологические состояния материнского организма (экстрагенитальную патологию, осложнения беременности) [20]. Следует отметить, что частота воспалительных изменений в последе при плацентарной недостаточности, по данным различных авторов, колеблется от 11,0 до 78,4% [21, 22]. Мы выявляли признаки патологической незрелости плаценты, инволютивно-дистрофические и дисциркуляторные изменения при несовершенстве компенсаторных и приспособительных механизмов: многочисленные мелкие ворсины со слабой их васкуляризацией, нередко с явлениями дистрофических и некробиотических расстройств, значительный стромальный фиброз стволых, промежуточных и якорных ворсин, малую протяженность синцитиокапиллярных мембран и пролиферативно-активный синцитиотрофобласт с наличием крупных гиперхромных синцитиальных узелков, а также многочисленные воспалительные изменения, описанные выше. Обнаруженный комплекс структурных изменений плаценты указывал на наличие в абсолютном большинстве наблюдений 1-й группы (92,9%) вторичной хронической абсолютной (декомпенсированной) плацентарной недостаточности.

При исследовании последов пациенток 2-й группы, чья беременность завершилась преждевременными родами без перинатальных потерь, в 13 (43,3%) наблюдениях выявлены морфологические признаки воспалительных изменений, зачастую серозно-гнойного характера, что было статистически значимо ниже, чем в 1-й группе ($p_{1-2}=0,029412$).

Гнойный субхориальный интервиллезит с межворсинчатым распределением экссудата и дистрофическими изменениями синцития ворсин и хориальной пластинки встретился в 10 (76,9%) случаях 2-й группы с обнаруженными воспалительными изменениями последа ($p_{1-2}=0,075173$). Терминальный (стволовой) виллузит с вовлечением стромы терминальных или стволых ворсин зарегистрирован в 12 (92,3%) наблюдениях ($p_{1-2}=0,096755$), базальный децидуит – в 9 (69,2%) ($p_{1-2}=0,041227$), сочетание последнего с септальным децидуитом – в 3 (23,1%) ($p_{1-2}=0,045811$), плацентарный хориоамнионит – в 3 (23,1%) ($p_{1-2}=0,013235$), неспецифический фуникулит – в 2 (15,3%) ($p_{1-2}=0,055321$), а париетальный мембранит зарегистрирован лишь в 1 (7,7%) случае 2-й группы с выявленными воспалительными изменениями последа ($p_{1-2}=0,046228$).

При морфологическом изучении последа признаки плацентарной недостаточности зарегистрированы у 11 (84,6%) пациенток 2-й группы, что было несколько ниже, чем в 1-й группе, но выявленные отличия оказались статистически незначимыми ($p_{1-2} = 0,065222$). При этом комплекс структурно-функциональных изменений последа был характерен для вторичной хронической относительной (компенсированной) плацентарной недостаточности.

Изучение уровня экспрессии иммуногистохимических маркёров в плаценте показало, что статистически значимые различия в группах имеют уровни экспрессии HIF1 α , GLUT3, а также каспазы 3 (CPP32). Так, уровень экспрессии HIF1 α в 1-й группе составил 11,27 об%, во 2-й – 6,53 об% ($p = 0,035461$). Уровень экспрессии транспортёра глюкозы был 3,02 об% и 5,18 об% соответственно группам ($p = 0,043415$). Уровень экспрессии каспазы 3 (CPP32) составил в 1-й группе 12,5 об%, во 2-й – 7,11 об% ($p = 0,032614$).

Сравнительный анализ уровней экспрессии мкРНК между образцами плаценты, полученной в результате преждевременных родов с перинатальными потерями и преждевременных родов без перинатальных потерь показал статистически значимые различия только в уровне экспрессии мкРНК-223 и мкРНК-221. Так, медиана экспрессии мкРНК-223 в плацентах 1-й группы составила 0,103, в плацентах 2-й группы – 0,247. Медиана экспрессии мкРНК-221 составила 0,057 и 0,143 соответственно группам. Таким образом, мы наблюдаем статистически значимое снижение уровня экспрессии мкРНК-223 ($p = 0,016868$) и мкРНК-221 ($p = 0,021329$) в 1-й группе в сравнении со 2-й группой.

Из данных литературы [23-25] известно, что мкРНК-223, вырабатываемая лейкоцитами, регулирует воспалительный процесс в кишечнике посредством подавления экспрессии провоспалительного белка NLRP3, а синтетическая версия мкРНК-223 снижает интенсивность воспаления в кишечнике у мышей. X.M. Zhu et al. [26] при анализе образцов плацент обнаружили снижение уровня экспрессии мкРНК-223 у пациенток с умеренной преэклампсией.

Показано [27, 28], что мкРНК-221 относится к антиангиогенным мкРНК, блокирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. МкРНК-221 фиксируется к 3'-нетранслируемой области матричной РНК (м-РНК) c-Kit и снижает динамику продукции белка c-Kit (маркёр CD117 – рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR), или белковая тирозинкиназа Kit), являющегося ключевым регуляторным звеном ангиогенеза и регенерации стенок сосудов [29]. Кроме того, установлено [30, 31], что мкРНК-221 стимулирует пролиферативную активность и миграцию, в частности, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также потенцирует апоптоз.

В нашем исследовании в плацентах пациенток с преждевременными родами и перинатальными потерями в отличие от плацент при преждевременных родах в отсутствие перинатальных потерь регистрируется статистически значимо более низкий уровень экспрессии мкРНК-223, что потенцирует воспалительные процессы в плаценте. Действительно, частота, выраженность и активность воспалительных изменений в последах пациенток 1-й группы статистически значимо выше по сравнению с последами женщин 2-й группы. При этом наблюдается статистически значимо более выраженная экспрессия в плацентах пациенток 1-й группы HIF1 α , свидетельствующая об их гипоксическом повреждении, а также более низкая экспрессия транспортёра глюкозы GLUT3, что приво-

дит к нарушению энергетической функции плацент. Кроме того, установлен более низкий уровень экспрессии мкРНК-221, в плацентах пациенток 1-й группы, что способствует индукции процессов апоптоза в синцитиотрофобласте, ускоренных на фоне гипоксического повреждения плаценты. Выраженные процессы апоптоза демонстрирует статистически значимо более высокий уровень экспрессии каспазы 3 (СРР32) в плацентах пациенток 1-й группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота, выраженность и активность воспалительных изменений, гипоксического повреждения, нарушения энергетической функции, уровня апоптоза синцитиотрофобласта в последах пациенток с преждевременными родами и перинатальными потерями статистически значимо выше по сравнению с последами женщин с преждевременными родами и отсутствием перинатальных потерь. Статистически значимо более низкий уровень экспрессии мкРНК-223 усиливает воспалительные процессы в плаценте, а более низкий уровень экспрессии мкРНК-221 способствует индукции процессов апоптоза в синцитиотрофобласте, ускоренных на фоне гипоксического повреждения плаценты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. WHO Preterm birth Fact sheet. November 2016. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (accessed: 23.09.2021).
2. Premature birth. Clinical recommendations. Moscow; 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_331_prejd_rody.pdf (accessed: 18.09.2021). [Преждевременные роды. Клинические рекомендации. Москва; 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_331_prejd_rody.pdf (дата обращения : 18.09.2021)].
3. Davey M.-A., Watson L., Rayner J.A., Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane database Syst Rev* 2011; 9(11): CD0(11).
4. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345(6198): 760-765.
5. Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Medvedev B.I. et al. Spontaneous abortion: a monograph. Chelyabinsk: Izdatel'stvo YuUGMU; 2014. [Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Медведев Б.И. и др. Самопроизвольный аборт: монография. Челябинск : Издательство ЮУГМУ; 2014].
6. Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Astashkina M.V. et al. Genital infection in women with spontaneous timely and premature birth. *Uralskii meditsinskiy zhurnal* 2018; 13(168): 78-82. [Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Асташкина М.В. и др. Генитальная инфекция у женщин при спонтанных своевременных и преждевременных родах. Уральский медицинский журнал 2018; 13(168): 78-82].
7. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Pathology of the afterbirth. Saint-Petersburg : Graal'; 2002. [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. Санкт-Петербург: Грааль; 2002].
8. Zabanova E.A., Kuznetsova N.B., Shkurat T.P., Butenko E.V. MicroRNA regulation in the genesis of fetal growth retardation. *Akusherstvo i ginekologiya* 2019; (12): 5-11. [Забанова Е.А., Кузнецова Н.Б., Шкурят Т.П., Бутенко Е.В. МикроРНК регуляция в генезе задержки роста плода. Акушерство и гинекология 2019; (12): 5-11].

9. Gusar V.A., Timofeeva A.V., Kan N.E. et al. The expression profile of placental microRNA regulators of oxidative stress in fetal growth retardation syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya* 2019; (1): 74-80. [Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е. и др. Профиль экспрессии плацентарных микроРНК – регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода. *Акушерство и гинекология* 2019; (1): 74-80].
10. Mayor-Lynn K., Toloubeydokhti T., Cruz A.C., Chegini N. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor. *Reprod Sci* 2011; 18(1): 46-56.
11. Nizyaeva N.V., Kan N.E. Tyutyunnik V.L. et al. MicroRNAs as important diagnostic precursors of the development of obstetric pathology. *Vestnik RAMN* 2015; 70(4): 484-492. [Низяева Н.В., Кан Н.Е. Тютюнник В.Л. и др. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. *Вестник РАМН* 2015; 70(4): 484-492].
12. Milovanov A.P. Pathology of the "Mother-placenta-fetus" system. Moscow : Meditsina ; 1999. [Милованов А.П. Патология системы «Мать-плацента-плод». Москва : Медицина; 1999].
13. Shchegolev A.I. Modern morphological classification of placental lesions. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; (4): 16-23. [Щёголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология* 2016; (4): 16-23].
14. Frank G.A., Kovalskii G.B., Kakturskii L.V. et al. *Klinicheskie rekomendatsii ROP*. Moscow; 2017. URL: <http://www.patolog.ru/sites/default/files/klin.rekom.issledov.placenty.pdf> (accessed: 19.09.2021) [Франк Г.А., Ковальский Г.Б., Кактурский Л.В. и др. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты. Клинические рекомендации РОП. Москва; 2017. URL: <http://www.patolog.ru/sites/default/files/klin.rekom.issledov.placenty.pdf> (дата обращения: 19.09.2021)].
15. Allen D.C., Cameron R.I., eds. *Histopathology Specimens. Clinical, pathological and laboratory aspects*. London ; New York : Springer; 2013.
16. Suvarna K., Layton C., Bancroft J.D., ed. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. 7th ed. Oxford: Elsevier; 2016.
17. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ method. *Methods* 2001; 25: 402.
18. Lang T.A., Sessik M. *How to describe statistics in medicine. An annotated guide for authors, editors and reviewers*. Moscow : Prakticheskaya meditsina; 2011. [Ланг Т.А., Сессик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина; 2011].
19. Samokhin P.A., Tsvetkova Iu.V. *Prenatal pathology: uchebno-metodicheskoe posobie*. Chelyabinsk; 2009: 168. [Самохин П.А., Цветкова Ю.В. Пренатальная патология: учебно-методическое пособие. Челябинск; 2009: 168].
20. Tiutiunnik V.L. Placental insufficiency and infections (literature review). *Problemy beremennosti* 2002; (5): 3-10. [Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекции (обзор литературы). *Проблемы беременности* 2002; (5): 3-10].
21. Tiutiunnik V.L. Morphology of the afterbirth during infection. *Problemy beremennosti* 2001; (4): 10-15. [Тютюнник В.Л. Морфология последа при инфекции. *Проблемы беременности* 2001; (4): 10-15].
22. Serov V.N., Tiutiunnik V.L., Zubkov V.V., Zaidieva Z.S. Perinatal outcomes in pregnant women with infectious diseases and placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2002; (3): 16-21. [Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Зубков В.В., Зайдиева З.С. Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью. *Акушерство и гинекология* 2002; (3): 16-21].

23. Kerckhove M., Tanaka K., Umehara T. et al. Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds. EMBO Mol Med 2018; 10(10): e9024.
24. McNamee E.N. Neutrophil-derived microRNAs put the (DNA) breaks on intestinal mucosal healing. J Clin Invest 2019; 129(2): 499-502.
25. Jeffries J., Zhou W., Hsu A.Y., Deng Q. miRNA-223 at the crossroads of inflammation and cancer. Cancer Lett 2019; 451: 136-141.
26. Zhu X.M., Han T., Sargent I.L. et al. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009; 200(6): e1-e7.
27. Kukava N.G., Shakhnovich R.M., Osmak G.Zh. et al. The Role of microRNA in the development of ischemic heart disease. Kardiologiya 2019; 59(10): 78-87. [Кукава Н.Г., Шахнович Р.М., Осмак Г.Ж. и др. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. Кардиология 2019; 59(10): 78-87].
28. Li Y., Song Y.-H., Li F. et al. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. Biochem Biophys Res Commun 2009; 381(1): 81-83.
29. Liu X., Cheng Y., Yang J. et al. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: Molecular mechanism and therapeutic application. J Mol Cell Cardiol 2012; 52(1): 245-255.
30. Zhu N., Zhang D., Chen S. et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. Atherosclerosis 2011; 215(2): 286-293.
31. Zhu S., Cao L., Zhu J. et al. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. Clinica Chimica Acta 2013; (424): 66-72.

Сведения об авторах:

Семёнов Юрий Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, врач акушер-гинеколог

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ, врач-патологоанатом, doctorkel@yandex.ru. Автор, ответственный за переписку.

Веряскина Юлия Андреевна – к.биол.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск

Чижевская Анна Валерьевна – аспирант кафедры Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ, врач акушер-гинеколог

Сычугов Глеб Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ, врач-патологоанатом

Авторы констатируют отсутствие конфликта интересов

УДК: 616.831-006-039.35

Для ссылки: Сарычева М.М. Отдаленные результаты лечения пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга /М.М. Сарычева, А.В. Важенин, Е.Я. Мозерова, А.И. Кузнецова// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 51-60.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сарычева М.М.^{1,2}, Важенин А.В.^{1,2}, Мозерова Е.Я.^{1,2}, Кузнецова А.И.^{1,2}

¹ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», г. Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT GLIOBLASTOMA OF THE BRAIN

Sarycheva M.M.^{1,2}, Vazhenin A.V.^{1,2}, Mozerova E.Ya.^{1,2}, Kuznetsova A.I.^{1,2}

¹"Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine", Chelyabinsk, Russia

²"South Ural State Medical University" Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы было определение наиболее значимых факторов, влияющих на результаты лечения, а также выбор оптимального метода лечения пациентов рецидивом глиобластомы головного мозга.

В исследование вошло 65 пациентов с рецидивом глиобластомы, получившие лечение с 2005 г. по 2020 г. в ЧОКЦО и ЯМ. Повторно прооперировано 27 пациентов. Средний возраст пациентов 52 года±8.9года. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Повторная лучевая терапия была проведена 40 пациентам из них : 11 больных получили курс нейронной терапии, 19 выполнена стереотаксическая лучевая терапия. У 25 пациентов выбором метода лечения стало проведение химиотерапии темозоломидом (n=11) и Бевоцумаб+ Иринотекан (n=14).

В результате проведенного анализа медиана общей выживаемости составила 24 мес., показатели 1-летней ОВ – 95,4%; 2х-летней – 47,7%; 3х-летней – 30,8%. Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 13 месяцев.

Основными факторами, влияющими на прогноз в отношении общей выживаемости, согласно нашему исследованию, были проведение реоперации и возраст. Самые высокие показатели метод специфической выживаемости отмечены при проведении стереотаксической лучевой терапии с добавлением в схему лечения темозоломида.

Ключевые слова: глиобластома, стереотаксическая лучевая терапия, рецидив, темозоломид

SUMMARY

The purpose of this work was to determine the most significant factors influencing the results of treatment, as well as to select the optimal method for treating patients with recurrent glioblastoma of the brain.

The study included 65 patients with recurrent glioblastoma who received treatment since 2005 to 2020 in Cancer center. 27 patients were operated on again. The average age of patients is 52 years \pm 8.9 years. The ratio of men to women is 1: 1. Repeated radiation therapy was performed in 40 patients of them: 11 patients received a course of neural therapy, 19 patients underwent stereotactic radiation therapy. In 25 patients, the choice of treatment was chemotherapy with temozolomide (n = 11) and Bevuzemab + Irinotecan (n = 14).

As a result of the analysis, the median overall survival was 24 months, the 1-year OS was 95.4%; 2-year-olds – 47.7%; 3-year – 30.8%. The median overall survival after relapse treatment for all patients was 13 months.

The main factors influencing the prognosis in terms of overall survival, according to our study, were reoperation and age. The highest rates of the method of specific survival were observed during stereotaxic radiation therapy with the addition of temozolomide to the treatment regimen.

Key words: glioblastoma, stereotactic radiation therapy, relapse, temozolomide

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБ) – относится к наиболее распространенным и высоко злокачественным первичным опухолям головного мозга с неблагоприятным прогнозом и высокой склонности к рецидивам. Рецидив отмечается у 75% пациентов в течение 7-12 месяцев после постановки диагноза [1].

Несмотря на успехи, достигнутые за последнее десятилетие в лечение первичных ГБ головного мозга, вопрос о лечении их рецидивов остается до конца не изученным. Так национальная онкологическая сеть (NCCN) и Европейская ассоциация нейроонкологии (EANO) не определив четкие стандарты лечения рецидива глиобластомы в своем консенсусном обзоре, опубликованном в 2020 году, заявили, что «нет четкого стандарта терапии спасения» [2]. В связи с чем лечение данных больных рассматривается коллегиально и включает проведение реоперации, лучевой и химиотерапии.

Результаты крупных мет. анализов показали, что повторная операция повышает общую выживаемость (ОВ) у больных с рецидивами ГБ, при этом необходимо отметить, что как одна резекция, так и множественные резекции при рецидиве значительно продлевают жизнь пациента [3, 4]. К аналогичному выводу пришли и Фернандо с соавторами [5], в результате ретроспективного анализа 183 пациентов с рецидивами ГБ ими было отмечено увеличение показателей общей выживаемости у повторно оперированных больных в сравнении с пациентами кому было отказано в хирургическом лечении 22,2 месяца и 11,8 месяцев соответственно (p <.001).

Рассматривая роль повторного курса лучевой терапии, необходимо отметить, с учетом того что в большинстве случаев рецидив глиобластомы после курса лучевой терапии находится в пределах 2 см от края первичной опухоли (местный рецидив), а одна треть рецидивирует отдаленно (отдаленный рецидив) [6], то применение традиционной повторной лучевой терапии не всегда эффективно. Так, в настоящее время ведущую роль

в лечении рецидивов ГБ отводят стереотаксической лучевой терапии, нейтронной и протонной терапии.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), является привлекательным вариантом за счет градиента концентрации дозы, благодаря которому биологически эффективные дозы могут быть доставлены в ограниченные объемы с минимальным повреждением окружающих тканей [7]. По данным многих авторов применение стереотаксической лучевой терапии у пациентов с рецидивами ГБ головного мозга позволит достигнуть медианы ОВ от 9 до 18 месяцев [8, 9, 10, 11]. При этом важными прогностическими факторами являются объем опухоли < 14 см³, предельная доза облучения ≥ 15 Гр и возраст пациентов моложе 50 лет [12].

Нейтронная терапия за счет увеличения общей биологической дозы повышает эффективность лучевой терапии при лечении больных со многими злокачественными новообразованиями, отличающихся резистентностью к фотонному излучению [13], однако на сегодняшний день нет ни одной публикации, посвященной влиянию нейтронной терапии на результаты лечения пациентов с рецидивами ГБ головного мозга.

Не до конца определена и роль химиотерапевтического компонента в лечении рецидивных опухолей головного мозга. Основными препаратами для лечения рецидивных ГБ головного мозга являются: темозоломид, бевозуцемаб±иринотекан, карбоплатин, РСV (прокабазин, винкристин, ломустин) [14]. Вместе с тем, до конца не определены их эффективные дозы, последовательность и варианты сочетания с лучевым компонентом.

Так, мета-анализ 33 исследований с применением темозоломида у пациентов с рецидивами ГБ головного мозга показал хороший клинический ответ у больных при использовании стандартных доз, с минимальными проявлениями токсичности, увеличение нежелательных эффектов в виде лимфопении 3-4 степени зарегистрировано только у больных с более высокими дозами темозоломида [15]. Выбором 2-й линии химиотерапии после прогрессирования на фоне приема темозоломида являются схема РСV, бевацизумаб в моно режиме или в сочетании с иринотеканом, что подтверждается немногочисленными исследованиями, в которых показано незначительное улучшение результатов лечения при их применении [16, 17, 18, 19].

Таким образом, в данной статье мы предприняли попытку разобраться в сложной и до конца не ясной проблеме лечения данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли результаты лечения 65 пациентов с диагнозом рецидив глиобластомы головного мозга, после комплексного лечения, находившихся на стационарном лечении с 2005г. по 2020 год в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины». Повторно прооперировано 27 пациентов. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (34 женщины и 31 мужчина). Средней возраст составил 52 года±8.9 (от 24 до 74 лет).

После постановки диагноза – рецидив глиобластомы головного мозга, вопрос о назначении того или иного метода лечения, в каждом конкретном случае решался индивидуально. Так, стереотаксическая радиотерапия на аппарате CyberKnife была назначена 19 пациентам (из них 6 больным после завершения курса СТЛТ было проведено в адьювантном режиме не менее 6 циклов монокимиотерапии темозоломидом в дозе

200мг\м² в с 1 по 5 день с интервалом раз в 4 недели) с небольшими : от 2 до 4 см – рецидивными опухолями с четкими, ровными границами, определяемыми при МР-перфузии или по данным ПЭТ-КТ с метионином, как в самостоятельном варианте так и в дополнении к другим методикам облучения. Планирование осуществлялось по 75-80% изодозе с подведением от 25 до 42 Гр за 3-7 фракций с отступом на СТВ до 2-3 мм.

Нейтронная терапия в самостоятельном варианте выполнена у 8 пациентов, 3 больным проведена сочетанная нейтронно-фотонная терапия. Нейтронная лучевая терапия проводилась в центре нейтронной терапии нейтронным пучком с энергией нейтронов 12 МВ в режиме мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч. до СОД 2,4 Гр (по относительной биологической активности соответствует 14,4 Гр гамма-излучения. Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу нейтронно-фотонной терапии составлял от 18 до 25%.

Дистанционная лучевая терапия выполнялась на линейном ускорителе Elekta Synergy (фотонное облучение с энергией 6-18МэВ) и аппарате Theratron Equinox (с энергией излучения 1,25 МэВ, максимум ионизации – 0,5 см, РИП – 75 см, активность источника Co⁶⁰) с разовой дозой 2 Гр на визуализируемые по данным МРТ рецидивные опухолевые очаги размерами более 4 см с отступом не менее 1-1,5 см, подведением суммарной дозы в 30-40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии) до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 Гр.

Химиотерапия назначалась как в самостоятельном варианте (n-25), так и в дополнение к лучевому компоненту (n-5). Основными препаратами были Темозоломид (n-15) в дозе 200мг\м² в с 1 по 5 день, каждые 28 дней от 6 до 9 циклов, у 10 пациентов проведена комбинация химиотерапии по схеме Бевоцумаб+ Иринотекан (в стандартных дозах). Более подробно характеристика больных представлена в таблице №1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель		Количество пациентов	
		%	Абс.
Пол	Жен	52 %	34
	Муж	48 %	31
Возраст	> 50 лет	38 %	25
	< 50 лет	62 %	40
Хирургическое лечение	без хирургического лечения	58 %	38
	реоперация	42 %	27
Вариант лечения рецидива	Химиотерапия	38 %	25
	Дистанционная лучевая терапия	8 %	5
	Дистанционная лучевая терапия и химиотерапия	8 %	5
	Стереотаксическая лучевая терапия	20%	13
	Стереотаксическая лучевая терапия+ химиотерапия	9 %	6
	Нейтронная терапия	12 %	8
	Сочетанная фотонно-нейтронная терапия	5 %	3

В данной работе при оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимым параметром, определяющим эффективность лечения – показателем общей выживаемости. Также с учетом того, что срок наступления рецидива у пациентов с глиобластомами головного мозга, после проведенного первичного лечения варьировал от 3 до 53 месяцев (медиана 14 месяцев), нами проанализированы показатели выживаемости после проведенного повторного лечения, так называемая «метод-специфическая выживаемость». Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IBM SPSS Statistics 20.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана общей выживаемости для всех пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга после проведенного лечения составила 24 мес. (ДИ от 22,7-25,2), показатели 1-летней ОБ – 95,4%; 2х-летней – 47,7%; 3х-летней – 30,8% (рисунок 1). Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 13 месяцев (ДИ от 11,5 -14,4).

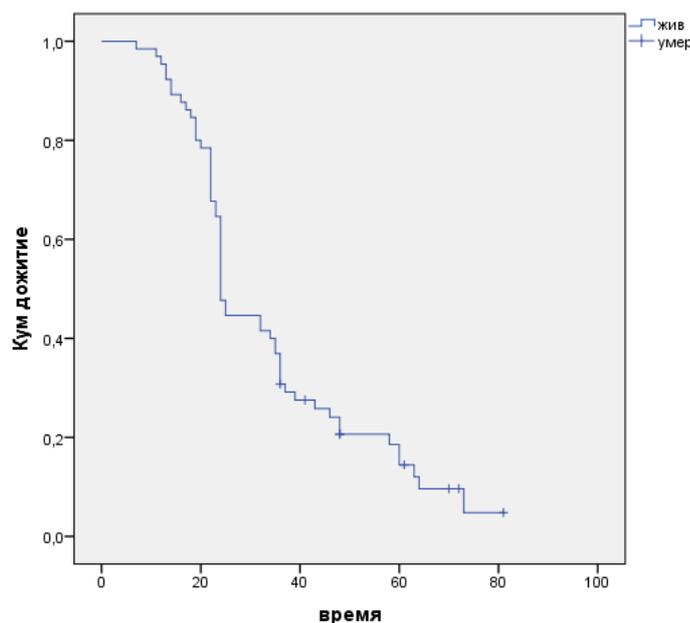


Рисунок 1. Показатели общей выживаемости у пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга.

Исходя из целей нашего исследования, мы предприняли попытку оценить влияние таких значимых для первичных глиобластом головного мозга параметров как: хирургическое лечение, возраст, а также пол с позиции их влияния на показатели выживаемости при рецидивных опухолях.

Рассматривая роль реоперации, как и ожидалось, отмечена тенденция к увеличению показателей ОБ у повторно прооперированных больных: 35 месяцев в сравнении с 24 месяцами у пациентов без хирургического вмешательства ($p=0,599$). Рисунок 2. Средняя продолжительность жизни после реоперации составила 14 месяцев (ДИ от 10,6 -17,3).

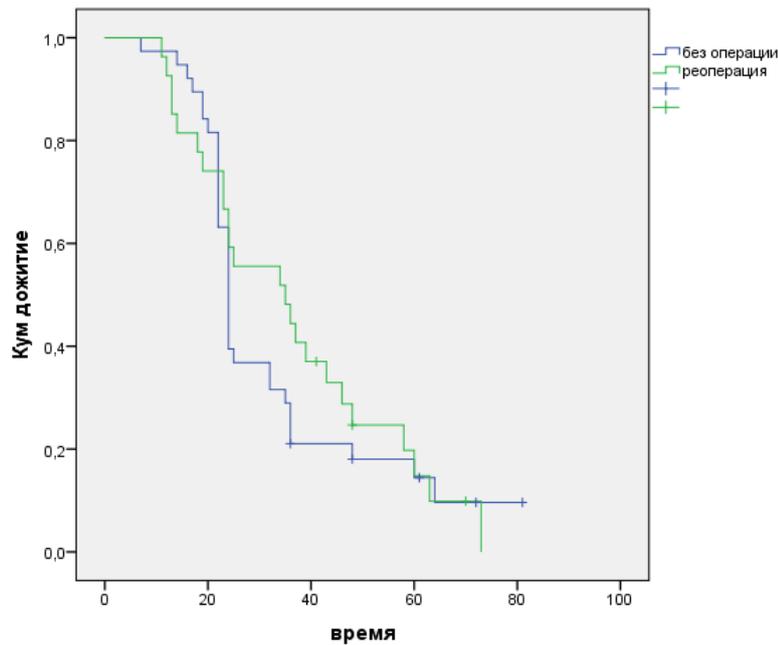


Рисунок 2. Показатели общей выживаемости у пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга с учетом хирургического компонента.

Одним из основных и независимых прогностических факторов является возраст. Так, медиана ОВ была выше в возрастной группе до 50 лет в сравнении с более старшей возрастной группой: 32 и 24 месяца соответственно, но без статистической значимости ($p=0,89$). Более подробно данные отражены в таблице №2.

Таблица 2. Показатель выживаемости у пациентов с рецидивами злокачественных глиом в зависимости от возраста

Возраст	1-летняя ОВ	2-х летняя ОВ	3- летняя ОВ	Медиана ОВ	Метод. специфическая ОВ
> 50 лет	96,0 %	56,0%	32,2 %	32 мес.	13 мес.
< 50лет	92,5 %	42,5 %	30,0%	24 мес.	12 мес.

Также нами не отмечено статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от пола в обеих исследуемых группах: у женщин медиана выживаемости составила 24 месяцев, а у мужчин – 25 месяцев ($p=0,34$). Рисунок 3.

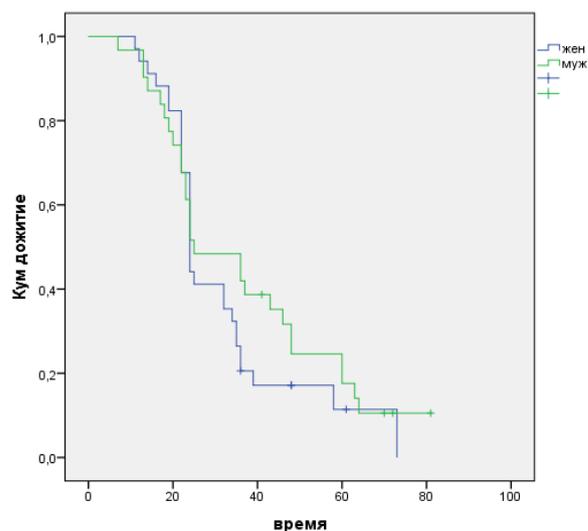


Рисунок 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга с учетом пола.

Исходя из целей нашего исследования, мы предприняли попытку оценить влияние лучевого и химиотерапевтического компонента на результаты лечения. При этом основное внимание было уделено показателям метод специфической выживаемости, то есть выживаемости после установления диагноза рецидив и последующего проведенного лечения, так как на наш взгляд именно этот показатель отражает эффективность проведенного лечения.

В ходе анализа полученных данных мы не получили достоверного подтверждения в пользу конкретного метода лечения пациентов с рецидивами ГБ головного мозга. Однако, нами было отмечено, что чуть ниже показатели выживаемости были при проведении химиолучевого лечения и нейтронной терапии в самостоятельном варианте 8 и 11 месяцев соответственно. Самые высокие показатели метод специфической выживаемости зафиксированы у больных с проведением стереотаксической лучевой терапии с последующим проведением монокимиотерапии темозоломидом – 23 месяца ($p=0,431$). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели ОВ пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга при применении различных вариантов лечения

Объем лечения	1-летняя ОВ	2-х летняя ОВ	3-х летняя ОВ	Медиана ОВ	Метод. специфическая ОВ
ДЛТ	80,0%	40,0%	35,0%	25 мес.	13мес.
НТ	70%	-	-	22 мес.	11мес.
СТЛТ	96,6%	53,8%	23,1%	25 мес.	15 мес.
ХТ	88,8%	52,2%	36,5%	25 мес.	13 мес.
Сочетанная ФНТ	90,0%	50,0%	37,5%	24 мес.	12 мес.
ДЛТ+ХТ	90,0%	20,0%	-	23 мес.	8 мес.
СТЛТ+ ХТ	99,9%	66,7%	39,3%	36 мес.	23 мес.

Вероятнее всего неудовлетворительные результаты лечения в первом случае связаны с тем, что повторный курс ДЛТ проводился в срок менее 12 месяцев, после ранее проведенного лучевого лечения, так как среднее время возникновения рецидива в данной подгруппе составило 9 месяцев. Низкие же результаты лечения больных с рецидивом глиобластомы головного мозга при проведении только нейтронной терапии, свидетельствуют о том, что доза в 14,4изоГр, подводимая при применении нейронной терапии в моно-режиме, изначально не достаточная для оказания должного терапевтического эффекта.

Достаточно высокие результаты метод специфической выживаемости в подгруппе с проведением стереотаксической лучевой терапии, возможно, связаны с тем, что изначально данный метод показан пациентам с небольшим опухолями (не более 5 см в диаметре) и за счет градиента концентрации дозы, биологически эффективные дозы могут быть доставлены с минимальным повреждением окружающих тканей. При этом добавление в схему лечения темозоломида позволяет достичь еще более наилучших результатов.

В связи с тем, что химиотерапевтический компонент в нашем исследовании представлен в качестве двух схем, мы ретроспективно выделили две подгруппы: в I подгруппу вошло 11 больных с проведением монокимиотерапии темозоломидом, II подгруппу составили 14 пациентов с введением иринотекан в сочетании с бевацизумабом. Рассматривая эффективность каждой их схем мы не получили достоверно значимой разницы, так, показатели метод специфической выживаемости составили 14 и 12 месяцев соответственно ($p=0,877$). Рисунок 3.

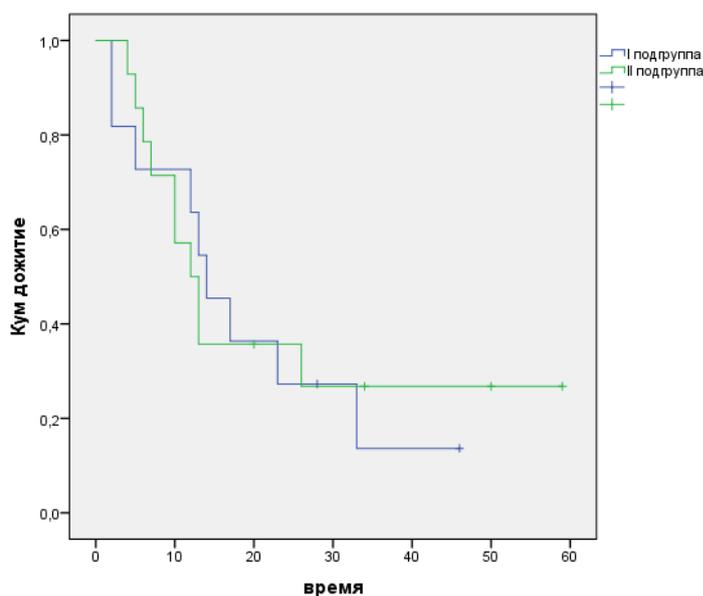


Рисунок 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга

При этом токсические реакции были минимальные в обеих подгруппах и проявлялись в виде диспепсических расстройств 1 степени и тромбоцитопении не превышающей 1-2 степени.

Таким образом, в представленном исследовании каждый из вариантов химиотерапии показал свою эффективность и безопасность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе полученных данных самыми значимыми факторами влияющим на показатели ОБ стали: проведение повторного хирургического лечения и возраст. Лечение пациентов с рецидивами глиобластомы головного мозга должно быть персонализировано с учетом, параметров рецидива опухоли, риска осложнений, а также доступных технологий лечения.

Список литературы:

1. Rosenthal M, Clement P.M., Campone M. Buparlisib plus carboplatin or lomustine in patients with recurrent glioblastoma: a phase Ib/II, open-label, multicentre, randomised study// ESMO Open. 2020 Jul;5(4):672.
2. Beroukani P.Y., Weller M., Lee E.Q. et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. NeuroOncol 2020;22:1073-113.
3. Zhao Y.H., Wang Z.F., Pan Z.Y. et al. Meta-analysis of survival outcomes following reoperation in recurrent glioblastoma: time to consider the timing of reoperation. Front Neurol 2019;10:286.
4. Botros D., Dux H., Price C. et al. Assessing the efficacy of repeat resections in recurrent glioblastoma: a systematic review. Neurosurg Rev 2021; 44(3): 1259-1271.
5. Delgado-Fernández J., Frade-Porto N., Blasco G. et al. Does reintervention improve survival in recurrent glioblastoma? Facing a temporal bias in the literature. Acta Neurochir (Wien) 2020;162(8):1967-1975.
6. Tu Z., Xiong H., Qiu Y. et al. Limited recurrence distance of glioblastoma under modern radiotherapy era. Cancer 2021;21(1):720.
7. Navarria P., Ascolese A.M., Tomatis S. et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in recurrent high-grade glioma: a new challenge. Cancer Res Treat 2016; 48(1): 37-44.
8. Niranjan A., Kano H., Iyer A. et al. Role of adjuvant or salvage radiosurgery in the management of recurrent residual or progressive glioblastoma multiforme in the pre-bevacizumab era. Neurosurg 2015;122(4):757-765.
9. Imber S., Kanungo I., Braunstein S. et al. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: 2 Decades of Institutional Experience. Neurosurgery 2017;80(1):129-139.
10. Elaimy A., Mackay A., Lamoreaux W. et al. Clinical outcomes of gamma knife radiosurgery in the salvage treatment of patients with recurrent high-grade glioma. World Neurosurg 2013;80(6):872-878.
11. Niranjan A., Monaco E.A., Kano H. et al. Stereotactic Radiosurgery in the Multimodality Management of Residual or Recurrent Glioblastoma Multiforme. Prog Neurol Surg 2018;31:48-61.
12. Palmer J., Bhamidipati D., Song A. et al. Bevacizumab and re-irradiation for recurrent high grade gliomas: does sequence matter? J Neurooncol 2018;140(3):623-628.
13. Musabaeva L.I., Choyzonov E.L., Gribova O.V. Neutron therapy in the treatment of radioresistant malignant tumors. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal 2016; 15(3): 67-71. [Мусабаева Л.И., Чойзонев Е.Л., Грибова О.В. и др. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал 2016;15(3): 67-71].
14. Weller M., Tabatabai G., Kästner B. et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. Clin Cancer Res 2015;21(9):2057-2064.

15. Wei W., Chen X., Ma X. et al. The efficacy and safety of various dose-dense regimens of temozolomide for recurrent high-grade glioma: a systematic review with meta-analysis. *J Neurooncol* 2015;125(2):339-349.

16. Kim S., Yoo H., Chang J. et al. Procarbazine and CCNU Chemotherapy for Recurrent Glioblastoma with MGMT Promoter Methylation. *J Korean Med Sci* 2018;33(24):e167.

17. Wick W., Gorlia T., Bendszus M. et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;377(20):1954-1963.

18. Hovey E., Field K., Rosenthal M. et al. CABARET/COGNO investigators Continuing or ceasing bevacizumab beyond progression in recurrent glioblastoma: an exploratory randomized phase II trial. *NeurooncolPract* 2017;4(3):171-181.

19. Detti B., Scoccianti S., Teriaca M.A. et al. Bevacizumab in recurrent high-grade glioma: a single institution retrospective analysis on 92 patients. *Radiol Med* 2021;126(9): 1249-1254.

Сведения об авторах:

Сарычева Марина Михайловна – к.м.н., врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 8-950-733-96-23, 8-351-232-81-62, Pimenovamm@mail.ru
Автор, ответственный за переписку

Важенин Андрей Владимирович – академик РАН., д.м.н., профессор, и.о. ректора ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; зав. кафедрой Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Мозерова Екатерина Яковлевна – к.м.н., заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Кузнецова Анна Игоревна – к.м.н., врач-радиотерапевт ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Для ссылки: Нефедьева Ю.В. Опыт терапии псориаза гепатопротектором / Ю.В. Нефедьева, О.Р. Зиганшин//Южно-Уральский медицинский журнал.–2021.–№ 2–С. 61-67.

УДК: 616.517-085.262

ОПЫТ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА ГЕПАТОПРОТЕКТОРОМ

Нефедьева Ю.В., Зиганшин О.Р.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, Челябинск, Россия, 454092

EXPERIENCE OF PSORIASIS THERAPY WITH HEPATOPROTECTOR

Nefed'eva J.V., Ziganshin O.R.

Chelyabinsk State Medical University, Department of Dermatovenereology, Chelyabinsk, Russia, 454092

РЕЗЮМЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих дерматозов, им страдают 2-3% общей популяции. Псориаз выражено снижает качество жизни, способствует развитию депрессивных состояний, склонности к самоизоляции и социальной дезадаптации. Псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и выраженной воспалительной реакцией в дерме, изменением в различных органах и системах. В последние годы псориаз часто сочетается с сопутствующими заболеваниями, включая метаболический синдром. В статье обсуждаются этиология, патогенез и методы терапии псориаза. Для патогенетической терапии псориаза в прогрессирующей стадии высокую клиническую эффективность показал ремаксол. Представлено клиническое наблюдение пациента с псориазом. Проиллюстрирована динамика кожного процесса на фоне лечения ремаксолом.

Ключевые слова: псориаз, лечение, гепатопротектор, ремаксол

SUMMARY

Psoriasis is one of the most common chronic recurrent dermatoses, affecting 2-3% of the general population. Psoriasis significantly reduces the quality of life, contributes to the development of depressive conditions, a tendency to self-isolation and social maladjustment. Psoriasis is characterized by hyperproliferation of epidermal cells, impaired keratinization and a pronounced inflammatory reaction in the dermis, changes in various organs and systems. In recent years, psoriasis has often been associated with concomitant diseases, including metabolic syndrome. The article discusses the etiology, pathogenesis, methods of psoriasis therapy are discussed. Remaxol has shown high clinical efficacy for the pathogenetic therapy of psoriasis in the progressive stage. We discuss etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment methods of psoriasis. We report clinical case of psoriasis. Dynamics of cutaneous process during Remaxol treatment was illustrates.

Key words: psoriasis, treatment, hepatoprotector, Remaxol

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих дерматозов, им страдают 2-3% общей популяции [1, 2, 3, 4]. В 30% случаев он осложняется псориазическим артритом, что обуславливает необходимость использования генно-инженерных биологических препаратов [5]. Локализация высыпаний на открытых участках кожного покрова, рецидивирующий характер кожного процесса при псориазе, снижает качество жизни, способствует развитию депрессивных состояний, склонности к социальной дезадаптации [6, 7]. Псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и выраженной воспалительной реакцией в дерме, изменением в различных органах и системах [8].

Этиопатогенетические аспекты псориаза, как иммуновоспалительного заболевания мультифакторной природы, недостаточно изучены. Псориаз рассматривают как аутоиммунное заболевание, связанное с неадекватной активацией Т клеток, в развитии которого играют роль как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [9]. Патогенез псориаза сложен, важную роль играет дисбаланс звеньев антиоксидантной системы, нарушение перекисного окисления, выброс воспалительных цитокинов, образование аутоантител в ответ на повреждение кератиноцитов, накопление токсических метаболитов в коже и биологических средах организма [10].

В последние годы псориаз часто сочетается с сопутствующими заболеваниями, включая метаболический синдром [7]. У пациентов с диагнозом псориаз метаболический синдром встречается чаще, чем у людей без псориаза той же возрастной группы. У 73% больных псориазом встречается хотя бы одно проявление метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия или другие сердечно-сосудистые заболевания. Высокую распространенность метаболического синдрома среди больных псориазом исследователи объясняют развитием системного воспалительного процесса, общего для этих заболеваний [1].

Разработка новых адекватных способов лечения псориаза является наиболее актуальным вопросом дерматологии, в связи с тем, что в последнее время отмечается рост заболеваемости псориазом, утяжеление течения болезни, учащение коморбидностей и резистентности к терапии [11].

ОБСУЖДЕНИЕ

Для патогенетической терапии псориаза в прогрессирующей стадии высокую клиническую эффективность показал метаболический препарат Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) – многокомпонентный инфузионный гепатопротектор. Препарат содержит янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, метионин, N-метилглюкамин, оказывающие антиоксидантное, антигипоксантное, гепатотропное действие [12]. Ремаксол усиливает регенеративные процессы в печени, стимулируя синтез эндогенного адеметионина, повышая показатели системы глутатиона, улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивает синтез макроэргов, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, ограничивается цитолиз. Ремаксол проявляет антигипоксантную, антиоксидантную и дезинтоксикационную эффективность. Клинические эффекты

Ремаксолола при гепатопатиях различного генеза превосходят эффекты традиционной фармакотерапии, после терапии гепатопротектором наблюдается снижение ферментов АсАТ и АлАТ.

Приводим описание клинического наблюдения пациента с псориазом.

Больной К., 54 года, болен псориазом с 2008 г., когда впервые появились высыпания на коже туловища, конечностей, умеренный, периодический зуд. Появление высыпаний ни с чем не связывает, обострения ежегодные 2-3 раза в год, сезонности не отмечает. С 2009 года два раза в год получал комплексное лечение в стационарном отделении круглосуточного пребывания ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (СОКП ГБУЗ «ЧОККВД»), с временным положительным эффектом.

Жалобы при поступлении в СОКП ГБУЗ «ЧОККВД» от 19.07.2021 г. на высыпания на коже туловища, конечностей, умеренный зуд.

Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции. Соматически: с 2007 г. мочекаменная болезнь, с 2010 г. хронический гастрит. Аллергологический анамнез не отягощен. Лекарственной непереносимости нет. Наследственный анамнез не отягощен.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Органы и системы без особенностей. Температура тела 36,6°C. Периферические лимфоузлы не увеличены. Артериальное давление 120/80 мм. рт. ст., пульс 74 в минуту, удовлетворительного наполнения. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: дерматологический процесс носит распространенный, симметричный характер, локализуется на коже туловища, конечностей. Представлен множественными папулами округлой формы диаметром 0,5-2 см, бляшками неправильной формы от 3×6 см до 25×30 см, ярко-красного цвета, с четкими границами, выраженной инфильтрацией. В центральной части на поверхности папул и бляшек серебристо-белые чешуйки, периферическая зона свободна от чешуек, ярко-красного цвета. Триада Ауспитца положительная. Дермографизм розовый. Волосы не изменены. Ногтевые пластинки деформированы, положительные симптомы «наперстка» и «масляного пятна». (рис. 1).



Рис. 1. Пациент К., 54 года. Клинические проявления псориаза до лечения ремаксолом

Данные лабораторных исследований.

Общий анализ крови (от 20.07.2021): эритроциты – $4,8 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 130 г/л, цветной показатель 0,9, тромбоциты 222×10^3 /мкл, лейкоциты – $6,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные нейтрофилы – 55%, лимфоциты – 32%, моноциты – 4%, СОЭ – 15 мм/ч.

Биохимический анализ крови (от 20.07.2021): общий белок – 73 г/л, альбумин – 42 г/л, креатинин – 127 мкмоль/л, мочевины – 5,6 ммоль/л, АСТ – 27 Ед/л, АЛТ – 8 Ед/л, щелочная фосфатаза 260 Ед/л, общий билирубин – 11,4 мкмоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, холестерин – 3,6 ммоль/л, С реактивный белок – 10 мг/л. Анализ кала на яйца гельминтов (от 20.07.2021): яйца гельминтов не обнаружены.

Иммуноферментный анализ сифилис отрицательный. Антитела антиген ВИЧ 1, 2, HbsAg, HCVAg – не обнаружены. Флюорография от 12.04.2021 г. структурной патологии не визуализируется.

Проведена оценка индекса PASI, учитывающего распространенность и выраженность поражения кожи, до начала лечения, который составил у пациента К. – 32,8.

Больной получил стандартную медикаментозную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020). Она состояла из десенсибилизирующего, антигистаминного, витаминов и средств для наружного применения (бетаметазон мазь 0,05% и 2% салициловая мазь 2 раза в день на пораженные участки кожи). Пациент получал терапию ремаксолом внутривенно капельно в суточной дозе 400 мл ежедневно в течение 10 дней (согласно инструкции к препарату), скорость введения 40-60 капель в минуту. Во время лечения отмечена хорошая переносимость препарата Ремаксол, отказа от терапии вследствие возникновения осложнений и нежелательных реакций на его введение не отмечено. На фоне терапии гепатопротектором отмечена положительная динамика дерматологического процесса, зафиксировано уменьшение шелушения, гиперемии, инфильтрации псориатических папул и бляшек, почти полный регресс высыпаний на коже туловища, конечностей. Индекс PASI уменьшился у пациента К. на 63% до 12,2 (рис.2).



Рис. 2. Пациент К., 54 года. Клинические проявления псориаза после лечения ремаксолом

Рекомендации. Таким образом, использование гепатопротектора в комплексе лечебных мероприятий у больных псориазом позволяет значительно повысить клиническую эффективность стандартной терапии, купировать клинические признаки обострения и пролонгировать ремиссию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Feature softreatment of patients with psoriasis with metabolic syndrome. Vestnik dermatologii i venerologii 2018; 94 (4): 68-72. [Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом. Вестник дерматологии и венерологии 2018; 94 (4): 68-72].
2. Kopeć-Pyciarz K., Makulska I., Zwolińska D. Etal. Skin autofluorescence, a sameasure of AGE accumulation in individuals suffering from chronic plaque psoriasis. Mediators Inflamm 2018; 2018:4016939.
3. Kurtovic N.O., Halilovic E.K. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. Medical Archives 2018; 72(6): 410.
4. Toprak A.E., Ozlu E., Ustunbas T.K. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, serum endocan, and nesfatin-1 levels in patients with psoriasis vulgaris undergoing phototherapy treatment. Med Sci Monit 2016; 22: 1232.
5. Nefed'eva Yu.V., Letyaeva O.I., Ziganshin O.R., Kozavchinskaya N.A. Experience in therapy of psoriasis` severe forms with secukinumab. Klinicheskaya dermatologiya I venerologiya 2019; 18 (3): 354-359. [Нефедьева Ю.В., Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Козавчинская Н.А. Опыт терапии секукиномабом тяжелых форм псориаза. Клиническая дерматология и венерология 2019; 18 (3): 354-359].
6. Hobeys M.M., Monakhov K.N., Sokolovsky E.V. Capabilities of the basic treatment preparations in the combined treatment of psoriasis. Vestnik dermatologii I venerologii 2012; (4): 97-100. [Хобейш М.М., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Возможности средств базового ухода в комплексном лечении псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 2012; (4): 97-100].
7. Dontsova E.V. Efficiency of different treatment options in psoriatic patients with metabolic syndrome. Vrach 2013; (7): 80-82. [Донцова Е.В. Эффективность различных видов лечения больных псориазом с метаболическим синдромом. Врач 2013; (7): 80-82].
8. Katunina O.R., Rezeykina A.V. Tlr-possible molecular target forbiologic psoriasis therapy. Vestnik dermatologii i venerologii 2012; (3): 55-57. [Катунина О.Р., Резайкина А.В. Толл-подобные рецепторы – возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 2012; (3): 55-57].
9. HanL., Sugiyama H., Zhang Q. et al. Phenotypical analysis of ectoenzymes CD 39/CD 73 and adenosinereceptor 2AinCD 4+ CD 25 high Foxp3+ regulatory T cells in psoriasis. Australas J Dermatol 2018; 59(1): e31-e38.
10. Kosareva I.N., Silina L.V., Pismennaya E.V., Provotorov V.Y. Assessment of the administration of semax in antioxidant therapy of patients with psoriasis. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gos. un-ta. Seriya Meditsina. Farmatsiya 2012; 141 (22) (20-1): 83-86. [Косарева И.Н., Силина Л.В., Письменная Е.В.] Оценка влияния препарата семакс на эффективность антиоксидантной терапии у больных псориазом. Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация 2012; 141 (22) (20-1): 83-86].
11. Dontsova E.V. Use semaksa in correction the oksidativnykh of violations at patients with psoriasis and the metabolic syndrome. Sistemnyy analiz I upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh

2013; 12 (3): 796-800. [Донцова Е.В. Использование семакса в коррекции оксидативных нарушений у больных псориазом и метаболическим синдромом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2013; 12 (3): 796-800].

12. Kuzina Z.A., Solovyova G.O., Korplyakova N.I., Burmenskaia E.S. Assessment of the effectiveness of multicomponent hepatoprotector in combination treatment for psoriasis. *Klinicheskay dermatologiya I venerologiya* 2016; 15 (1): 34-38 [Кузина З.А., Соловьева Г.О., Корпякова Н.И., Бурменская Е.С. Оценка эффективности многокомпонентного гепатопротектора в комплексной терапии псориаза. *Клиническая дерматология и венерология* 2016; 15 (1): 34-38].

Сведения об авторах:

Нефедьева Юлия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, women200681@mail.ru. Автор, ответственный за переписку.

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, ziganshin_oleg@mail.ru

УДК 616.5

Для ссылки: Корешкова К.М. Частота поражения волосистой части головы у пациентов с псориатическим артритом /К.М. Корешкова¹, З.Р. Хисматуллина¹, Б.А. Бакиров¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 68-77.

ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Корешкова К.М.¹, Хисматуллина З.Р. ¹, Бакиров Б.А.¹

¹ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3

FREQUENCY OF SCALP INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Koreshkova K.M.¹, Khismatullina Z.R.¹, Bakirov B.A.¹

¹ Bashkir State Medical University, Republic of Bashkortostan, Ufa

РЕЗЮМЕ

Введение. Псориатический артрит (ПА) – тяжелое осложнение псориаза, ухудшающее как функциональные возможности человека, так и другие параметры качества жизни. Связь между поражением волосистой части головы и ПА в настоящее время полностью не изучена.

Цель исследования. Оценить распространенность поражения волосистой части головы при ПА и получить более подробную информацию о возможной связи между псориазом данной локализации и ПА.

Организация и методы. Были исследованы 132 пациента с ПА. Проведено анкетирование и осмотр дерматологом всех участников с выяснением анамнестических данных, степени тяжести псориаза, степени активности ПА, вовлечения волосистой части головы. Определена частота и площадь поражения данной локализации у больных ПА.

Результаты. Поражение волосистой части головы наблюдалось у 122 больных ПА (92,4%), его средняя продолжительность составила 12,37 лет. Из 122 больных у 92 был ПА умеренной, у 18 – ПА высокой активности. У 75% больных дебют псориаза развивался с поражения волосистой части головы, при этом были отмечены следующие типы псориаза: вульгарный – у 81,0% больных, каплевидный – у 9,8%, у 5 пациентов (4%) на момент осмотра была псориатическая эритродермия, у 6 (4,9%) – пустулезный псориаз.

Заключение. При ПА часто встречается поражение волосистой части головы, которое, как и в случае с псориазом без ПА, преимущественно наблюдается при вульгарном псориазе и часто бывает распространенным (65,1% пациентов) или субтотальным (25%). При этом 90,1% больных, имеющих поражение кожи данной локализации, имеют ПА умеренной или высокой активности. Таким образом, имеется определенная связь

между псориазом волосистой части головы и развитием ПА, однако возможность рассматривать поражение кожи данной локализации в качестве предиктора ПА требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, поражение волосистой части головы

SUMMARY

Introduction. Psoriatic arthritis (PA) is a severe complication of psoriasis that impairs both a person's functional capabilities and other parameters of quality of life. The relationship between scalp involvement and PA is currently not fully understood.

Aim. Assess the prevalence of scalp involvement in PA and obtain more detailed information on the possible relationship between psoriasis of this localization and PA.

Methods. 132 patients with PA were studied. A questionnaire was conducted and a dermatologist examined all the participants with the clarification of anamnestic data, the severity of psoriasis, the degree of PA activity, and the involvement of the scalp. The frequency and area of the lesion of this localization in patients with PA was determined.

Results. Damage to the scalp was observed in 122 patients with PA (92,4%), its average duration was 12,37 years. Of 122 patients, 92 had moderate PA, and 18 had high PA activity. In 75% of patients, the debut of psoriasis developed with lesions of the scalp, while the following types of psoriasis were noted: vulgar - in 81% of patients, teardrop – in 9,8%, in 5 patients (4%) at the time of examination had psoriatic erythroderma, 6 (4,9%) had pustular psoriasis.

Conclusion. In PA, there is often lesion of the scalp, which, as in the case of psoriasis without PA, is mainly observed in psoriasis vulgaris and is often widespread (65,1% of patients) or subtotal (25%). At the same time, 90,1% of patients with skin lesions of this localization have PA of moderate or high activity. Thus, there is a definite connection between psoriasis of the scalp and the development of PA; however, the possibility of considering skin lesions of this localization as a predictor of PA requires further study.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, scalp lesions

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время псориазом страдает до 3% населения земного шара. Это хроническое воспалительное мультифакториальное заболевание оказывает существенное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQOL), особенно при вовлечении в процесс видимых областей тела, в частности, волосистой части головы [1]. Поражение данной области встречается в большинстве случаев (до 80%), примерно у половины больных заболевание дебютирует с вовлечения волосистой части головы [1]. Псориатический артрит (ПА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных артритов, связанное с псориазом [2]. По разным данным, от 6,25 до 42% больных псориазом страдают ПА [3,4]. Авторы многочисленных наблюдений отмечают высокую частоту поражения волосистой части головы у больных ПА, однако данные о поражении данной области как о предикторе ПА различны [5]. Поэтому установление патогенетической связи между псориазом данной локализации и поражением опорно-двигательного аппарата требует дальнейших исследований.

Цель исследования: оценить распространенность поражения волосистой части головы у пациентов с ПА и получить более подробную информацию о возможной связи между псориазом данной области и ПА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Было проведено открытое проспективное сравнительное исследование в параллельных группах. Исследование проводилось с января 2020 года по январь 2021 года. Были исследованы 132 пациента с установленным диагнозом «псориазический артрит» в соответствии с критериями CASPAR, которые находились под наблюдением в ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа. Гипотеза исследования: поражение волосистой части головы часто наблюдается при ПА и может выступать предиктором данного заболевания. Проверка гипотезы проводилась посредством сравнительного анализа результатов проведенного исследования.

Критерии включения в исследование. 1. Подтвержденный диагноз «псориазический артрит». 2. Возраст от 18 до 70 лет включительно. 3. Отсутствие других заболеваний волосистой части головы. 4. Отсутствие заболеваний и состояний, могущих повлиять на результаты исследования (другие системные заболевания в стадии декомпенсации, органная недостаточность, беременность, лактация, острые инфекционные заболевания, обострение других хронических заболеваний, онкологические заболевания). 5. Подписание пациентом информированного согласия.

Критерии не включения в исследование: отсутствие информированного добровольного согласия, возраст менее 18 или более 70 лет, участие в других клинических исследованиях.

Условия проведения. Исследование проводилось проспективно в условиях ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа. Каждый пациент был осмотрен дерматовенерологом. В последующем был проведен сравнительный анализ полученных данных. Продолжительность исследования составила 12 месяцев.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 132 пациента с ПА, находящиеся под наблюдением в ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа и получающие базисную противовоспалительную терапию (метотрексат в дозе 10-15 мг/неделю перорально), а также стандартную терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь). Активность ПА оценивалась по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, где низкая активность устанавливалась при ЧБС или ЧПС <5, отсутствии рентгенологической деструкции и функциональных нарушений, средняя – при ЧБС или ЧПС ≥ 5 , единичных рентгенологических деструкциях, умеренных функциональных нарушениях, высокая – при ЧБС или ЧПС ≥ 5 , отсутствии ответа на стандартную терапию, распространенных рентгенологических деструкциях и выраженных функциональных нарушениях. Группу контроля составили 110 больных псориазом без ПА, получающие стандартную терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь), по показаниям – метотрексат (10-15 мг/неделю перорально). Было проведено анкетирование всех участников с выяснением подробных анамнестических данных, включая возраст на момент начала псориаза и ПА и их продолжительность, степень тяжести

псориаза, степень активности ПА, наличие вовлечения волосистой части головы. Степень тяжести псориаза определялась с помощью индекса тяжести псориаза (PASI), где значение от 10 до 20 баллов соответствовало средней тяжести, более 20 – высокой степени тяжести псориаза. Все пациенты были осмотрены дерматологом для определения площади поражения кожи и, отдельно, площади поражения волосистой части головы. Все пациенты также были осмотрены дерматологом для исключения других заболеваний волосистой части головы. Была зарегистрирована следующая площадь поражения данной локализации: очаговое, распространенное, субтотальное поражение волосистой части головы, а также вторичная алопеция.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не высчитывался. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office Excel, Microsoft Corporation, Redmond, Washington). Категориальные переменные были выражены в виде процентов и проанализированы с помощью точного критерия Фишера. Непрерывные переменные были даны как средние или медианы, для определения статистической значимости различий средних величин использовался t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость считалась достоверной на уровне 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 242 пациента (1 группа – 132, 2 группа – 110 человек). Не было обнаружено статистически значимых различий по исследуемым параметрам клинической характеристики обеих групп. Средний возраст больных составил 42,25 и 44,14 лет соответственно. Индекс массы тела в 1 группе составил в среднем 26,51, во 2 группе – 27,15. Средний возраст начала псориаза в 1 группе составил 19,49 лет, во 2 группе – 22,56 лет. Продолжительность псориаза в среднем составила 16,7 и 18,12 лет соответственно. Средний возраст начала ПА составил 39,7 лет, а его продолжительность – 3,82 года. Индекс PASI в группе ПА составил в среднем 20,48 баллов, в группе контроля – 18,77 баллов. Таким образом, пациенты в обеих выборках имели примерно равные клинические характеристики (Табл.1.).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в выборке

Параметр	1 группа (n=132)	2 группа (n=110)	Критерий P
Возраст (год, М ± m)	42,25 ± 8,97	44,14 ± 7,38	>0,05
ИМТ (кг/м ² ; М ± m)	26,51 ± 8,35	27,15 ± 7,74	>0,05
Возраст начала псориаза (лет, М±m)	19,49 ± 5,54	22,56 ± 4,76	>0,05
Продолжительность псориаза (лет, М±m)	16,70 ± 8,89	18,12 ± 11,35	>0,05
Возраст начала ПА (лет, М ± m)	39,70 ± 9,99	-	-
Продолжительность ПА (лет, М ± m)	3,82 ± 2,79	-	-
PASI	20,48 ± 6,38	18,77 ± 8,7	>0,05

Примечание: ПА – псориатический артрит, ИМТ – индекс массы тела, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади и тяжести поражения псориазом, 1 группа – пациенты с ПА, 2 группа – пациенты с псориазом без ПА.

Частота поражения волосистой части головы у больных псориазом с ПА и без ПА. Частота поражения волосистой части головы у больных ПА была выяснена посредством сбора анамнеза и объективного обследования. Нами были получены следующие данные (Табл.2). В первой группе поражение волосистой части головы на момент осмотра наблюдалось у 122 больных (92,3%), в группе сравнения – у 87 больных (79%) ($p>0,05$). Средняя продолжительность поражения волосистой части головы в 1 группе составила 12,37 лет, в группе сравнения – 14,35 лет ($p>0,05$). У 75% больных ПА (99 пациентов) дебют псориаза развился с поражения волосистой части головы. Среди пациентов группы сравнения этот показатель был так же высок и составил 72,7% (80 человек) ($p>0,05$). Таким образом, поражение волосистой части головы примерно с высокой частотой встречается как среди больных псориазом, так и у пациентов с ПА.

Таблица 2. Поражение волосистой части головы у больных псориазом с ПА и без него.

Параметр	1 группа (n=132)	2 группа (n=110)	Критерий Р
Поражение волосистой части головы на момент осмотра	122 (92,3%)	87 (79,0%)	$>0,05$
Продолжительность поражения волосистой части головы (лет, $M \pm m$)	12,37 \pm 6,92	14,35 \pm 5,16	$>0,05$
Дебют псориаза с поражения волосистой части головы	99 (75,0%)	80 (72,7%)	$>0,05$

Примечание: ПА – псориатический артрит, 1 группа – пациенты с ПА, 2 группа – пациенты с псориазом без ПА, М – среднее значение, m – средняя ошибка.

Клинические типы псориаза у больных ПА. Известно, что преобладающим типом псориаза является вульгарный (бляшечный). Нами было проведено определение клинического типа псориаза в обеих группах больных, у которых имеется поражение волосистой части головы, с целью сравнения частоты встречаемости каждого типа псориаза (Табл. 3). При этом в 1 группе были получены следующие данные: вульгарный псориаз был отмечен у большинства больных (81,0%), каплевидный псориаз – у 9,8% больных, у 5 пациентов (4%) на момент осмотра была псориатическая эритродермия, у 6 пациентов (4,9%) – пустулезный псориаз. Во 2 группе преобладающим так же оказался вульгарный псориаз (90,8%). Различия в группах по частоте встречаемости каждого типа были статистически незначимы. Псориатическая ониходистрофия, которая в настоящее время также определяется как предиктор ПА, была выявлена у 109 (89,53%) пациентов, однако различия с группой сравнения (72,4%) также не были статистически значимы. Это позволяет предположить, что частота поражения волосистой части головы у больных ПА не связана с преобладающим типом псориаза, который является одинаковым у пациентов с ПА и без него. Как и в случае с псориазом без псориатического артрита, поражение волосистой части головы наблюдалось преимущественно при вульгарном псориазе, эта форма также была наиболее распространенной у больных ПА. Как и у больных псориазом, у пациентов с ПА преобладал псориаз средней степени тяжести (87,3%

и 84,4% соответственно). Данное наблюдение вкпе с высокой частотой вовлечения волосистой части головы у больных ПА позволяет предположить наличие связи между развитием ПА и распространенными формами псориаза.

Таблица 3. Типы псориаза при вовлечении волосистой части головы у больных псориазом с ПА и без него.

Параметр	Пациенты с поражением волосистой части головы		Критерий Р
	1 группа (n=122)	2 группа (n=87)	
Вульгарный псориаз	99 (81,0%)	79 (90,8%)	>0,05
Каплевидный псориаз	12 (9,8%)	5 (5,7%)	>0,05
Псориатическая эритродермия	5 (4,0%)	2 (2,9%)	>0,05
Пустулёзный псориаз	6 (4,9%)	1 (1,1%)	>0,05
Псориатическая ониходистрофия	109 (89,3%)	63 (72,4%)	>0,05
Псориаз средней степени тяжести (10<PASI<20)	103 (84,4%)	76 (87,3%)	>0,05
Псориаз тяжелой степени тяжести (PASI>20)	19 (15,5%)	11 (12,6%)	>0,05

Примечание: ПА – псориатический артрит, 1 группа – пациенты с ПА, 2 группа – пациенты с псориазом без ПА, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади и тяжести поражения псориазом.

Площадь поражения волосистой части головы у больных ПА. С целью установления возможной связи между площадью поражения кожи волосистой части головы и ПА было проведено клиническое обследование каждого больного дерматологом с последующим определением площади поражения волосистой части головы (Табл. 4). Очаговое поражение в виде одиночной бляшки наблюдалось у 3 больных (2,4%), в группе сравнения – 8% больных ($p>0,05$). В обеих группах имелось заметное преобладание распространенного поражения – 65,1% и 86,2% соответственно ($p>0,05$), субтотальное поражение волосистой части головы наблюдалось у 25% и 5,7% больных соответственно ($p>0,05$). У 11,4% и 10,3% пациентов соответственно одновременно наблюдались явления вторичной алопеции ($p>0,05$).

Таблица 4. Площадь поражения волосистой части головы у больных ПА

Площадь поражения	1 группа (n=122)	2 группа (n=87)	Критерий р
Очаговое	3 (2,4%)	7 (8,0%)	>0,05
Распространенное	86 (65,1%)	75 (86,2%)	>0,05
Субтотальное	33 (25,0%)	5 (5,7%)	>0,05
Вторичная алопеция	14 (11,4%)	9 (10,3%)	>0,05

Примечание: ПА – псориатический артрит, 1 группа – пациенты с ПА, 2 группа – пациенты с псориазом без ПА.

Преобладающие формы суставного синдрома у пациентов с ПА, имеющих поражение волосистой части головы. В ходе нашего исследования преобладающей

оказалась олигоартритическая форма ПА, выявленная у 45% пациентов (n=55), на втором месте оказалась полиартритическая форма – 36,8% (n=45), дистальная форма была зарегистрирована у 11,4% человек (n=14), а изолированный спондилит – у 6,5% пациентов (n=8) (Табл. 5). Интересно, что у части больных выявлен артрит межфаланговых суставов кистей и/или стоп в отсутствие ладонно-подошвенной формы псориаза, а мультирующая форма не была зарегистрирована ни у одного больного. Полученная картина соответствует данным различных авторов о частоте встречаемости разных форм суставного синдрома при ПА, и, на наш взгляд, не коррелирует с наличием или отсутствием псориаза волосистой части головы.

Таблица 5. Формы артрита у больных ПА, имеющих поражение волосистой части головы.

Форма суставного синдрома	Всего (n=122)	Всего (%)
Моно-олигоартрит	55	45,0
Полиартрит (ревматоидоподобная форма)	45	36,8
Спондилит	8	6,5
Дистальная форма	14	11,4

Примечание. Моно- и олигоартрит – несимметричное поражение одного или нескольких суставов, полиартрит – ревматоидоподобная форма с вовлечением парных областей, спондилит – воспалительное поражение позвоночника, дистальная форма – преимущественно артрит дистальных (ДМФС) и проксимальных межфаланговых (ПМФС) суставов.

Степень активности ПсА у больных с поражением волосистой части головы. Была зарегистрирована следующая частота различных степеней активности ПА среди пациентов первой группы с поражением волосистой части головы (Табл. 6). ПА низкой активности был зарегистрирован у 12 больных (11,6%), имеющих псориаз средней степени тяжести, и не выявлен среди пациентов с псориазом тяжелой степени тяжести ($p>0,05$). Умеренная активность ПА была зарегистрирована у 86 (83,4%) пациентов с псориазом средней тяжести, и у 6 (31,5%) – при псориазе тяжелой степени тяжести ($p<0,05$). И, наконец, ПА высокой активности был выявлен чаще у больных, имеющих псориаз тяжелой степени тяжести (68,4% против 4,8% больных с псориазом средней тяжести) ($p<0,05$). Таким образом, нами не было выявлено связи между псориазом волосистой части головы и формой суставного синдрома, однако мы можем предположить наличие связи между псориазом данной области и степенью активности артрита – из 122 пациентов с псориазом кожи головы у 110 больных была умеренная либо высокая активность артрита.

Таблица 6. Степень активности ПА у больных ПА с вовлечением волосистой части головы (всего: 132).

Форма ПА	Пациенты с псориазом средней тяжести (n=103)	Пациенты с псориазом тяжелой степени тяжести (n=19)	Критерий р
Низкая активность	12 (11,6%)	0 (0%)	>0,05
Умеренная активность	86 (83,4%)	6 (31,5%)	<0,05
Высокая активность	5 (4,8%)	13 (68,4%)	<0,05

Примечание: низкая активность ПА – ЧБС или ЧПС<5, отсутствуют рентгенологические деструкции и функциональные нарушения, минимальные нарушения качества жизни; умеренная активность ПА – ≥ 5 ЧБС или ЧПС, единичные рентгенологические деструкции, снижение качества жизни и функциональные нарушения умеренные; высокая активность ПА – ≥ 5 ЧБС или ЧПС, распространенные рентгенологические деструкции и выраженные функциональные нарушения, выраженное нарушение качества жизни, отсутствие ответа на стандартную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем ПА развивается через 15-20 лет от начала псориаза, однако при псориазе, дебютирующем поражением волосистой части головы, сроки могут сокращаться до 1,5-7 лет [6]. Известны также случаи развития ПА через 3 месяца от дебюта псориаза волосистой части головы [6]. По нашим данным, средний возраст начала псориаза составил 18,49 лет, а возраст начала ПА составил в среднем 39,7 лет, что согласуется с данными Нагоон М. и соавт. (2013 г.). По данным Patrizi A. и соавт. (2014 г.), поражение волосистой части головы встречается у 83% пациентов с ПА, что позволяет считать этот признак предиктором заболевания [7]. Согласно результатам исследования Kamyralfka E. и соавт. (2019 г.), поражение волосистой части головы встречается у 75% больных ПА, авторы относят данный признак к факторам риска развития ПА (но не предикторам) [8]. Авторы исследования факторов риска при ПА Jose U. Sc. и соавт. (2019 г.) также считают поражение волосистой части головы неблагоприятным прогностическим признаком для развития ПА [9]. По результатам нашего исследования, у 92,3% пациентов с ПА было поражение волосистой части головы, причем у 75% из них дебют псориаза произошел с данной области. Однако согласно результатам исследования Wright V. Moll. J.M. (2015), псориаз, который манифестировал поражением волосистой части головы, наблюдается у 82% больных ПА, но почти у половины из них ПА развивается через 10 и более лет от начала псориаза, и выраженный временной промежуток между псориазом волосистой части головы и ПА не позволяет считать поражение данной области предиктором ПА [10]. Результаты нашего исследования согласуются с данными Wright V., Moll. J.M. – была зарегистрирована значительная вариабельность во времени между развитием псориаза и ПА (в среднем – 20 лет). Кроме того, имелось заметное преобладание распространенного поражения волосистой части головы – у 86 пациентов (65,1%), а также часто встречалось субтотальное вовлечение волосистой части головы – у 33 больных (25,0%). В настоящее время нет определенных данных о связи между псориазом волосистой части

головы и формой суставного синдрома при ПА. При раннем ПА наиболее частыми клинико-рентгенологическими формами артрита считаются моно- и олигоартрит, артрит межфаланговых суставов кистей и стоп, с прогрессированием заболевания более частыми становятся полиартритическая форма и спондилит [11]. И, как правило, требуется значительное время для развития мутилирующей формы ПА [12]. Нами также не было выявлено связи между псориазом волосистой части головы и формой суставного синдрома, однако у 110 из 122 пациентов с псориазом кожи головы была умеренная либо высокая активность артрита. Данное наблюдение вкуче с высокой частотой вовлечения волосистой части головы у больных ПА позволяет предположить наличие связи между развитием ПА (и его активностью) и распространенными формами псориаза, в т.ч. распространенным поражением волосистой части головы.

Ограничения исследования. У нашего исследования были определенные ограничения. Одним из них было отсутствие информации о влиянии терапии на течение заболевания. Кроме того, мы не фиксировали критерии CASPAR, по которым проходил каждый больной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования показывают наличие определенной связи между псориазом волосистой части головы у ПА. Наиболее значимой эта связь представляется для псориаза средней и тяжелой степени тяжести в сочетании с ПА умеренной или высокой степени активности. Среди пациентов с ПА большинство имеют поражение волосистой части головы (92,3%), при этом из них многие пациенты (90,1%) имеют сочетание псориаза средней или тяжелой степени тяжести (PASI>20) и ПА умеренной или высокой активности. Не было выявлено определенной закономерности между формой суставного синдрома и псориазом волосистой части головы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kruglova L.S., Zhukova O.V. Psoriasis of the scalp: modern methods of therapy and the possibility of long-term control over the disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2014; 12 (1): 86-93. [Круглова Л.С., Жукова О.В. Псориаз волосистой части головы: современные методы терапии и возможность длительного контроля над заболеванием. *Клиническая дерматология и венерология* 2014; 12(1): 86-93].
2. Orbai A.M., de Wit M., Mease P. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 673-680.
3. Orbai A.M., de Wit M.P.T., Mease P.J. et al. Updating the Psoriatic Arthritis (PA) Core Domain Set: A Report from the PA Workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol* 2017; 44(10): 1522-1528.
4. Kalyoncu U., Ogdie A., Campbell W. Systematic literature review of domains assessed in psoriatic arthritis to inform the update of the psoriatic arthritis core domain set. *RMD Open* 2016; 2: e000217.
5. Moll J.M., Wrigth V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32(3): 181-201.
6. Haroon M., Kirby B., FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 736-740.

7. Patrizi A., Venturi M., Scorzoni R. et al. Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(2): 177-184.

8. Kampylafka E., David S., Isabelle d'O. et al. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPA study. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21: 178.

9. Scher J.U., Ogdie A., Merola J.F., Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15(3): 153-166.

10. Mease P.J. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70, suppl.: 77-84.

11. Michelsen B., Fiane R., Diamantopoulos A.P. et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondylarthritis. *PLoS One* 2015; 10(4): e0123582.

Сведения об авторах:

Хисматуллина Зарема Римовна – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3, hzr07@mail.ru, 89872554301, ORCID-0000-0001-8674-2803

Корешкова Ксения Михайловна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3, saitik16@yandex.ru, 89177315237, ORCID-0000-0001-6039-8311

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3, bakirovb@gmail.com, 8917776-99-88, ORCID-0000-0002-3297-1608

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: З.Р. Хисматуллина

Сбор и обработка материала: К.М. Корешкова

Обоснование рукописи: Б.А. Бакиров

Написание текста: К.М. Корешкова

Редактирование: Б.А. Бакиров

Окончательно утверждение на представление: З.Р. Хисматуллина

Автор, ответственный за переписку – Корешкова Ксения Михайловна, saitik16@yandex.ru, 89177315237, ORCID-0000-0001-6039-8311.

Конфликт интересов. Авторы не сообщают о конфликте интересов.

УДК: 616.71-009.2-039.76-074

Для ссылки: Солодянкина М.Е. Диагностические критерии и кинезиотерапевтические технологии в медицинской реабилитации болевого синдрома плече-лопаточного региона миофасциального генеза /М.Е. Солодянкина, Е.Е. Солодянкин// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 78-87.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КИНЕЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНОГО РЕГИОНА МИОФАСЦИАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Солодянкина М.Е., Солодянкин Е.Е.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64

DIAGNOSTIC CRITERIA AND KINESIOTHERAPEUTIC TECHNOLOGIES IN MEDICAL REHABILITATION OF PAIN SYNDROME OF THE SHOULDER-SCAPULAR REGION OF MYOFASCIAL GENESIS

Solodyankina M.E., Solodyankin E.E.

Federal State-Owned Publicly-Funded Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

Конфликт интересов отсутствует.

РЕЗЮМЕ

Боль в области плече-лопаточного региона и плечевого сустава (ПС), связанная с патологией периартикулярных тканей – одна из самых распространенных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата взрослого населения.

Актуальность: Известно, что 70% заболеваний ПС приходится на поражение мягких тканей, которые нередко обусловлены выполнением циклических нагрузок, занимая ведущее место среди профессиональных заболеваний, поэтому проблема плече-лопаточного болевого синдрома (ПЛБС) имеет не только медицинский аспект, но также и социальную значимость. В связи с этим особую остроту приобретают вопросы ранней диагностики, надежных, патогенетически обоснованных методов и программ медицинской реабилитации больных.

Цель исследования: отработка критериев диагностики и патогенетической коррекции с применением современных кинезиотерапевтических технологий лечения плече-лопаточного болевого синдрома.

Материал и методы: Обследовано и проведено лечение 63 пациентам с ПЛБС (43 женщины и 20 мужчин) в возрасте 42-68 лет (средний возраст – 53,4±0,6 года), преимущественно правосторонней локализации. Все пациенты были «правшами». Давность

заболевания – от 3-4 недель до 2 лет. У 25 больных по данным клиники, УЗИ и МРТ диагностирован субакромиальный импинджмент синдром (1 группа). 2 группу пациентов составили 38 человек с локализацией болевого синдрома, обусловленного поражением двуглавой мышцы плеча (25 пациентов) и надостной, подостной и малой круглой мышцами (13 больных). Для диагностики функционального состояния периартикулярных мышц нами использовались как методы визуальной оценки объема активных и пассивных движений в ПС, так и пальпация, позволяющая определить болезненность отдельных структур области плечевого сустава, а также ряд простых, клинических тестов, позволяющих оценить поражение мышечного корсета при болевом синдроме в области плече-лопаточного региона. В лечебно-реабилитационной программе применялись современные кинезиологические технологии: кинезиотейпирование, постизометрическая миорелаксация и нейромышечная активация на подвесных системах.

Основные результаты: Регресс болевого синдрома в покое и увеличение объема движений отмечались уже после первого сеанса у всех больных. Положительный эффект нарастал к 3-5 сеансу с полным купированием алгического синдрома и восстановлением полного объема движений к 7 сеансу у 38 больных (2 группа). У 25 пациентов 1 группы – с субакромиальным импинджмент-синдромом – восстановление полного объема движений наступило в течение 1 месяца.

Заключение: Коррекция патобиомеханических нарушений при ПЛБС современными кинезиотерапевтическими технологиями позволяет значительно и эффективно сократить сроки восстановительного лечения данной категории больных.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, боль, плече-лопаточный регион, кинезиотерапевтические технологии

SUMMARY

Pain in the shoulder-scapular region and shoulder joint (PS) associated with the pathology of the periarticular tissues is one of the most common complaints from the musculoskeletal system of the adult population.

Relevance : It is known that 70% of PS diseases are caused by soft tissue lesions, which are often caused by cyclic loads, occupying a leading place among occupational diseases, therefore the problem of shoulder-shoulder pain syndrome (PLBS) has not only a medical aspect, but also a social significance. In this regard, the issues of early diagnosis, reliable, pathogenetically justified methods and programs of medical rehabilitation of patients are becoming particularly acute.

Objective of the study: working out the criteria for diagnosis and pathogenetic correction using modern kinesiotherapy technologies for the treatment of shoulder-scapular pain syndrome.

Material and Methods : Examined and treated 63 patients with PLBS (43 women and 20 men) aged 42-68 years (average age – 53,4±0,6 years), mainly right-sided localization. All patients were right-handed. Disease duration – from 3-4 weeks to 2 years. According to the clinic data, ultrasound and MRI, 25 patients were diagnosed with subacromial impingement syndrome (group 1). Group 2 of patients consisted of 38 people with localization of pain syndrome caused by damage to the biceps muscle of the shoulder (25 patients) and the supraspinatus, subacute and small round muscles (13 patients). To diagnose the functional state of the

periarticular muscles, we used both methods of visual assessment of the volume of active and passive movements in the PS, and palpation, which allows us to determine the soreness of individual structures of the shoulder joint area, as well as a number of simple, clinical tests that allow us to assess the lesion of the muscle corset with pain in the shoulder-scapular region. The treatment and rehabilitation program used modern kinesiological technologies: kinesiотaping, post-isometric muscle relaxation and neuromuscular activation on suspension systems.

Main results : Regression of pain syndrome at rest and an increase in range of motion were noted after the first session in all patients. The positive effect increased by the 3-5th session with complete relief of the algic syndrome and restoration of the full range of motion by the 7th session in 38 patients (group 2). In 25 patients of group 1 – with subacromial impingement – syndrome – the full range of motion was restored within 1 month.

Conclusion : Correction of pathobiomechanical disorders in PLBS with modern kinesiotherapy technologies can significantly and effectively reduce the time of rehabilitation treatment for this category of patients.

Key words: medical rehabilitation, pain, shoulder-scapular region, kinesiotherapy technologies

ВВЕДЕНИЕ

Историческое развитие представлений о поражении периартикулярных тканей области плечевого сустава – любопытная страница истории медицины. Частота так называемых заболеваний периартикулярных тканей области плечевого сустава (ПС) составляет от 40 до 84% и занимает второе место после заболеваний коленного сустава [6]. По данным зарубежных источников, ведущее место среди профессиональных заболеваний рук принадлежит поражениям плечевого сустава. Их рост приближается к эпидемии в Швеции, Финляндии, Японии и США, а страховые выплаты по поводу болей в плече занимают второе место после болей в области позвоночника [11].

Основными критериями эффективности различных лечебно-реабилитационных методов являются сроки их проведения с функциональным восстановлением двигательной активности [7, 8, 10]. Особое место в проблеме изучения ПЛБС занимает стоимость лечения и меры его профилактики. По данным Savoe F. et al. (1995) стоимость консервативного лечения при повреждении вращательной манжеты плеча в системе социального страхования Северной Америки составляет около 100 тысяч долларов США, так как ПЛБС часто имеет прогрессирующее и затяжное течение до нескольких месяцев, а порой и лет. Традиционно диагностика плече-лопаточного периартроза в практике врача-невролога обусловлена следующими данными:

1. Наличием болевого синдрома в области плечевого сустава;
2. Ограничением функции верхней конечности;
3. Рентгенограммой без признаков органического поражения ПС;
4. Если же у больного имеются рентгенологические признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника, то врач выставляет синдромальный диагноз согласно отечественной классификации: остеохондроз шейного отдела позвоночника с рефлекторным нейродистрофическим синдромом, назначая стандартную симптомати-

ческую терапию (аналгетики, лечебную физкультуру, физиотерапию, массаж), эффективность которой во многом остается под вопросом.

Кинезиологическая особенность плечевого сустава:

Плечевой сустав обладает наибольшей свободой движений из всех суставных структур скелета человека. Дело в том, что при стандартном обследовании и лечении данной группы больных недостаточно внимания уделяется анатомо-физиологическим и биомеханическим особенностям плече-лопаточного региона. В частности, функциональному состоянию мышечной системы, а именно, формированию тонусно-силового дисбаланса мышечного корсета, окружающего ПС. При этом одни мышцы, укорачиваясь, сближают свои места прикрепления, другие, растягиваясь – их удаляют. Следствием этого является изменение взаиморасположения суставных поверхностей суставов человеческого скелета. Функциональная активность плечевого пояса складывается из сложного и тончайшего взаимодействия следующих структур: грудинно-ключичного, ключично-акромиального, плече-лопаточного и лопаточно-грудного сочленений. Работа этого комплекса управляется тридцатью мышцами. Любое движение в ПС начинается в плече-лопаточном и лопаточно-грудном суставах, а в крайних его позициях к ним присоединяется ротация ключично-акромиального и грудинно-ключичного сочленений. Первичность поражения ПС происходит в периапартулярных тканях – и лишь только при хронизации болевого синдрома в процесс вовлекаются внутрисуставные ткани с деструкцией хряща, субхондральной кости и последующим образованием остеофитоза, нарушая конгруэнтность суставов [6].

Заболевания, обусловленные периапартулярной патологией ПС, объединяют : боли в области плеча, развивающаяся болевая контрактура сустава, нарушения плече-лопаточного ритма [2, 4, 7]. Термином «вращательная манжета плеча» (ВМП) обозначают пять коротких мышц-ротаторов плеча: надостную, подостную, подлопаточную, малую круглую, большую круглую. В основе повреждений ВМП лежит так называемый импинджмент-синдром (ИМПС) – от англ. “impingement” – столкновение. Причины поражения ВМП: острая травма, микротравматизация (профессиональная, бытовая, спортивная). Часть пучков надостной, подостной и малой круглой мышц вплетается в капсулу сустава и образует ротаторную манжетку плеча.

Вышеизложенные предпосылки послужили основанием для проведения настоящего научного исследования.

Цель: отработка критериев диагностики и патогенетической коррекции с применением современных кинезиотерапевтических технологий лечения плече-лопаточного болевого синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано и проведено лечение 63 пациентам с ПЛБС (43 женщины и 20 мужчин) в возрасте 42-68 лет (средний возраст – $53,4 \pm 0,6$ года), преимущественно правосторонней локализации. Все пациенты были «правшами». Давность заболевания – от 3-4 недель до 2 лет. У 25 больных по данным клиники, УЗИ и МРТ диагностирован субакромиальный импинджмент синдром (1 группа). 2 группу пациентов составили 38 человек с локализацией болевого синдрома, обусловленного поражением двуглавой мышцы

плеча (25 пациентов) и надостной, подостной и малой круглой мышцами (13 больных). Все пациенты до обращения принимали традиционные виды лечения (нестероидные противовоспалительные средства, медикаментозные блокады, физиотерапию, лечебную физкультуру и массаж) по назначению различных специалистов, но эффективность его была недостаточной: сохранялась болевая контрактура с ограничением объема движений, особенно при subacromial impingement syndrome (1 группа).

Для диагностики функционального состояния периартикулярных мышц нами использовались как методы визуальной оценки объема активных и пассивных движений в ПС (флексия, экстензия, отведение, наружная и внутренняя ротация), так и пальпация, позволяющая определить болезненность отдельных структур области плечевого сустава.

В литературе описаны ряд простых, клинических тестов, позволяющих оценить поражение мышечного корсета при болевом синдроме в области плече-лопаточного региона, что нами активно использовалось при диагностике [8]. Для быстрого определения проблем с ПС и ВМП выполняются пациентом два сложных активных движения [1,3,7]:

1. заложить руки за голову (оценивается отведение, наружная ротация и сгибание в плечевом суставе, а также функция надостной, подостной и малой круглой мышц) – рис. 1.

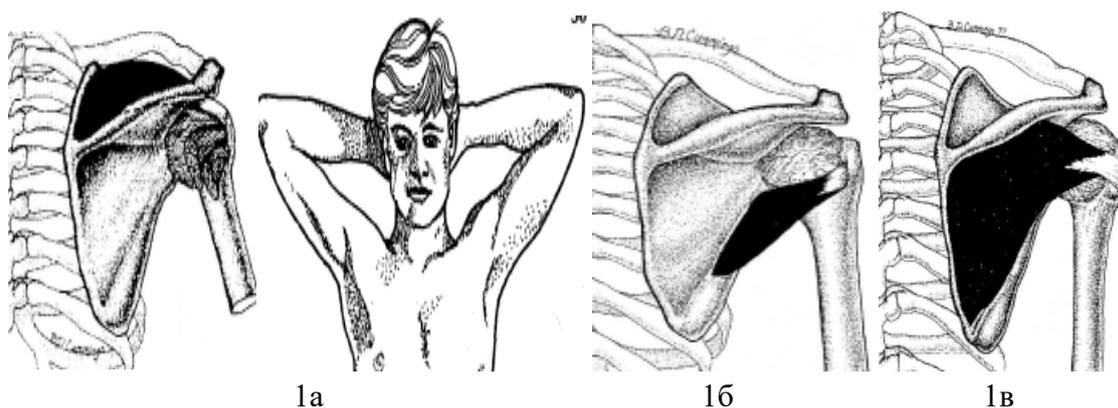


Рис. 1. Положение рук за головой и функция надостной (1а), подостной (1в) и малой круглой мышц (1б)

2. заложить руки за спину (оценивается внутренняя ротация, отведение и разгибание в ПС, а также функция подлопаточной мышцы) – рис. 2.

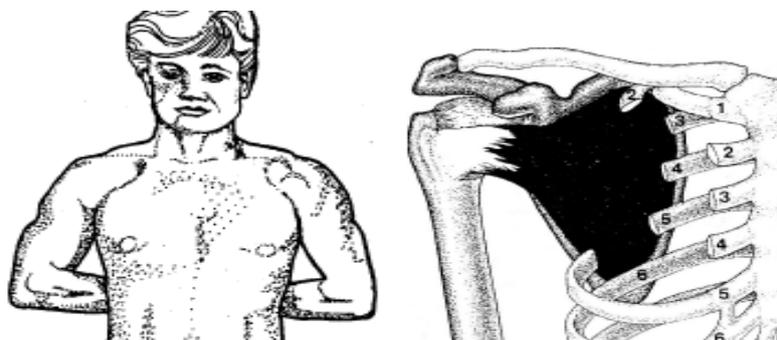


Рис. 2. Положение рук за спиной и функция подлопаточной мышцы

Клиническая оценка боли по «дуге болезненности» – синдром Довборна – рис. 3.

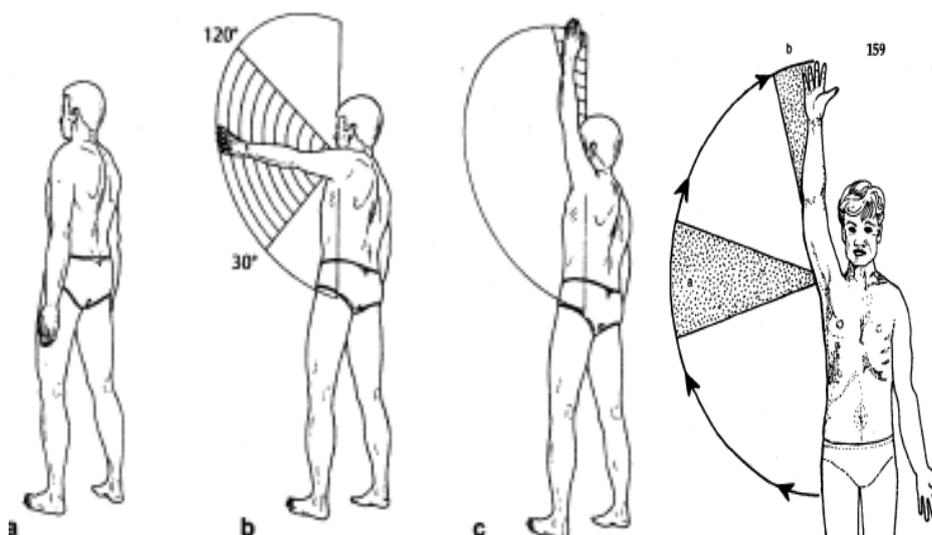


Рис. 3. Болезненная средняя дуга характерна для поражения сухожилия надостной мышцы или субакромиального бурсита (b). Верхняя болезненная дуга (c) - боль возникает в верхних 20-30° в момент нагрузки на акромио-ключичный сустав.

Превышение объема пассивных движений над активными свидетельствует о поражении сухожилий вращательной манжеты плеча или двуглавой мышцы плеча. Более точная локализация повреждения возможна при проведении функциональных тестов. Тесты, известные как «сопротивление активному движению», позволяют определить локализацию поражения даже в тех случаях, когда пациент затрудняется в интерпретации болевых ощущений. Приемлемая достоверность данных, получаемых при функциональном исследовании, была сопоставлена при сравнении результатов, полученных при клинико-диагностическом осмотре и последующего инструментально-визуализационного обследования (УЗИ, МРТ). УЗИ в диагностике периартикулярных поражений ПС позволяет уточнить локализацию поражения, а в ряде случаев при недостаточности для диагноза клинической информации определить характер патологии [5]. При УЗИ-исследовании мягкотканых компонентов плечевого пояса оцениваются следующие мышцы: дельтовидная, подлопаточная, двуглавая, плечевая, надостная, подостная и малая круглая.

Для оценки алгического синдрома нами использовалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ).

На этапе восстановительного лечения применялись следующие методы:

- постизометрическая релаксация (ПИР) заинтересованных мышц,
- мышечные техники кинезиологического тейпирования как для пассивной стабилизации ПС в тех случаях, когда констатировался надрыв сухожилий вращательной манжеты плеча для предотвращения формирования постурального дисбаланса мышц,

так и для релаксации мышц при уже сформировавшемся дисбалансе. В основном, применялось кинезиологическое тейпирование надостной, подостной, дельтовидной и двуглавой мышц – рис. 4;



Рис. 4. Кинезиологическое тейпирование мышц плеча

➤ нейромышечная активация мышц ротаторной манжеты, стабилизирующих ПС, а также мышц, стабилизирующих лопатку. Данная методика реализовывалась на пассивных подвесных системах (кинезитерапевтическая установка «Экзарта» – Н. Новгород) при отсутствии острой травмы и была направлена на создание эффективной активной стабилизации ПС и пояса верхней конечности с целью формирования правильного плече-лопаточного ритма.

Нейромышечная активация (НМА) – это современная методика кинезиотерапии, разработанная в начале XXI века норвежскими врачами в сотрудничестве со специалистами из других стран. Суть методики заключается в активации системы глубоких мышц, обеспечивающих стабилизацию крупных суставов и позвоночника с последующей коактивацией системы поверхностных мышц, добиваясь формирования кинематически верного движения, следствием его является восстановление оптимального двигательного стереотипа – рис.5,6.



Рис. 5. Оборудование «Экзарта» для нейромышечной активации в подвесных системах.



Рис. 6. Методика «Экзарта» для нейромышечной активации в подвесных системах.

Кинезитерапевтическая установка «ЭКЗАРТА» позволяет:

1. Практически нивелировать влияние гравитации на любые движения;
2. Производить компрессию или тракцию в суставах как изолировано, так и в сочетании с активными и пассивными движениями;
3. Постепенно (ступенчато) облегчать или усложнять выполнение движений для пациента по лестнице прогрессии ($\min \rightarrow \max \rightarrow \infty$)
4. Облегчить работу врачу, так как не требуется особых физических усилий для фиксации пациента в любой плоскости (тренировка 3D);
5. Пациент может самостоятельно выполнять движения (во время индивидуальных и групповых тренировок), но при условии сохранения кинематически верного движения.

Данная методика обладает собственной диагностической базой, позволяющей определить функциональное состояние системы глубоких мышц, а также оценить состояние мышечно-фасциальных лент с последующей коррекцией патобиомеханических нарушений.

➤ При сформированном субакромиальном синдроме терапия была направлена на включение и укрепление мышц ротаторной манжеты плеча, депригирующих головку плечевой кости и увеличивающих субакромиальное пространство, а также на формирование оптимальной статики и динамики лопатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе пациентов наблюдалось нарушение паттернов флексии и абдукции плеча, констатировалась функциональная слабость наружных ротаторов (подостной и малой круглой мышц). Именно эти мышцы являются мышцами-нейтрализаторами данных моторных паттернов, то есть мышцами, устраняющими избыточные движения мышцы-агониста (нейтрализуют внутреннюю ротацию плечевой кости при выполнении данных движений). Вероятнее всего, что эти нарушения формируются не внезапно, а на протяжении всей жизни человека, инициируя постепенное развитие неоптимального двигательного стереотипа плече-лопаточного региона, на фоне которого при

воздействии провоцирующих факторов и происходит манифестация ПЛБС. Регресс болевого синдрома в покое и увеличение объема движений отмечались уже после первого сеанса у всех больных. Положительный эффект нарастал к 3-5 сеансу с полным купированием алгического синдрома и восстановлением полного объема движений к 7 сеансу у 38 больных (2 группа). У 25 пациентов 1 группы – с субакромиальным импинджмент-синдромом – восстановление полного объема движений наступило в течение 1 месяца.

ВЫВОДЫ

1. Коррекция патобиомеханических нарушений лопатки и плечевой кости современными кинезиотерапевтическими технологиями позволяет значительно сократить сроки восстановительного лечения данной категории больных.

2. Методы кинезиологического тейпирования и нейромышечной активации на пассивных подвесных системах точно направлены на активную стабилизацию плече-лопаточного региона, принимая во внимание механизмы, управляющие этими процессами. Основным условием медицинской реабилитации при данной патологии является элиминация болевого фактора, поскольку он отрицателен для пациента не только с точки зрения его ощущений, но является ведущей причиной, замедляющей и сдерживающей лечебный восстановительный процесс, способствуя хронизации и прогрессированию заболевания.

3. Купирование алгического синдрома с восстановлением полного объема движений в плече-лопаточном регионе в течение недели методами современной кинезиотерапии у пациентов обусловлено рефлексорно-миотоническими расстройствами при ПЛБС, которые постепенно иницируются и формируются на фоне патологического двигательного стереотипа плечевого пояса и функциональной слабости наружных ротаторов плеча. А развитие subacromial impingement syndrome является результатом прогрессивного течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bukup K. Clinical study of bones, joints and muscles: trans. from English. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2008. [Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц: пер. с англ. Москва: Медицинская литература; 2008].

2. Vasil'eva L.F. Applied kinesiology. Restoration of skeletal muscle tone and function. Moscow: Eksmo; 2018. [Васильева Л.Ф. Прикладная кинезиология. Восстановление тонуса и функций скелетных мышц. Москва: Эксмо; 2018].

3. Doerti M., Doerti Dzh. Clinical diagnosis of joint diseases. Minsk: Tivali; 1993. [Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Минск: Тивали; 1993].

4. Zubarev A.R., Nemenova N.A. Ultrasound examination of the musculoskeletal system in adults and children: a guide for doctors. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar-M; 2006. [Зубарев А.Р., Неменова Н.А. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей: пособие для врачей. Москва: Издательский дом Видар-М; 2006].

5. Ivanichev G.A., Starosel'tseva N.G. Myofascial generalized pain (fibromyalgic) syndrome. Kazan'; 2002. [Иваничев Г.А., Старосельцева Н.Г. Миофасциальный генерализованный болевой (фибромиалгический) синдром. Казань; 2002].

6. Mironov S.P., Lomtatidze E.Sh., Tsykunov M.B. et al. Shoulder pain syndrome. Volgograd: Izdatel'stvo VolgMU; 2006. [Миронов С.П., Ломтатидзе Е.Ш., Цыкунов М.Б. и др. Плечелопаточный болевой синдром. Волгоград: Издательство ВолгМУ; 2006].

7. Prudnikov O.E. Full block for injuries of the rotator cuff of the shoulder. *Ortopediya, travmatologiya* 1993; (1): 48-51. [Прудников О.Е. Полный блок при поражениях вращающей манжеты плеча. *Ортопедия, травматология* 1993; (1): 48-51].
8. Solodyankin E.E., Solodyankina M.E. Clinical diagnosis of the state of the muscular corset in the pain syndrome of the shoulder-scapular region (review). In: *Topical issues of rehabilitation, therapeutic and adaptive, physical culture and sports medicine: materials of the All-Russian Scientific and Practical conference*. Chelyabinsk: UralGUFK; 2018. p. 328-332. [Солодянкин Е.Е., Солодянкина М.Е. Клиническая диагностика состояния мышечного корсета при болевом синдроме плече-лопаточного региона (обзор). В *Актуальные вопросы реабилитации, лечебной и адаптивной, физической культуры и спортивной медицины: материалы Всероссийской научно-практической конференции*. Челябинск: УралГУФК; 2018. с. 328-332].
9. Shirokov V.A. Pain in the shoulder. Pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow: MEDpress-inform; 2012. [Широков В.А. Боль в плече. Патогенез, диагностика, лечение. Москва: МЕДпресс-информ; 2012].
10. Glockner S.M. Shoulder pain: a diagnostic dilemma. *Am Fam Physician* 1995; 51(7): 1677-1687, 1690-1692.
11. Sommerich C.M., McGlothlin J.D., Marras W.S. Occupational risk factors associated with soft tissue disorders of the shoulder: A review of recent investigations in the literature. *Ergonomics* 1993; 36: 697-717.

Сведения об авторах:

Солодянкина Маргарита Евгеньевна – профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, д.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ г. Челябинск msolodyankina@yandex.ru

Солодянкин Евгений Евгеньевич – врач-невролог, мануальный терапевт, соискатель кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ г. Челябинск Jeik@%20yandex.ru

Для ссылки: Белова Е.В. Послеоперационные кровотечения (гемоперикард, тампонада) в кардиохирургии / Е.В. Белова, Д.В. Белов, О.В. Пешиков // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 88-95.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ГЕМОПЕРИКАРД, ТАМПОНАДА) В КАРДИОХИРУРГИИ

Белова Е.В.¹, Белов Д.В.^{1,2}, Пешиков О.В.¹

¹ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"
Минздрава России, 454048, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Россия

²ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России,
454003, пр. Героя России Родионова Е.Н., д. 2, Челябинск, Россия

POSTOPERATIVE HEMORRHAGE (HEMOPERICARDIUM, TAMPONADA) IN CARDIAC SURGERY

Belova E.V.¹, Belov D.V.^{1,2}, Peshikov O.V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, 454048, Vorovskogo St., 64

²Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, 454003, Hero of Russia Rodionov E.N. Ave., 2

Конфликт интересов отсутствует.

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены виды послеоперационных кровотечений: гемоперикард и тампонада сердца, возникающие в кардиохирургической практике. Затронуты закономерности развития данных послеоперационных осложнений, факторы риска, способные спровоцировать кровотечение после оперативного вмешательства на сердечно-сосудистой системе. Дано краткое описание в виде классификации, возможных этиологических факторов, вызвавших такие кровотечения. Показаны патогенетические механизмы возникновения потенциально опасных для жизни пациента состояний. Изучены вопросы клинических проявлений, особенности жизнеспособности. Рассмотрены современные методы и способы диагностики послеоперационных кровотечений, среди которых: электрокардиография, эхокардиография и др., также возможные последствия и особенности риска их развития.

В работе особое внимание уделено изучению вопросов лечения послеоперационных осложнений, основной из лечебной тактики являются способы своевременного хи-

рургического лечения, которые увеличивают шансы на спасение пациента. Среди способов оперативного лечения рассмотрены: дренирование перикардальной полости, фенестрация перикарда и др.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, кардиохирургия, осложнения, риск, кровотечения, хирургическое вмешательство, гемоперикард, тампонада сердца, кровь, болезнь

SUMMARY

The article deals with the types of postoperative bleeding: hemopericardium and cardiac tamponade occurring in cardiac surgery practice. The regularities of the development of these postoperative complications and the risk factors that can provoke bleeding after surgical intervention on the cardiovascular system are touched upon. The possible etiological factors causing such bleedings are briefly described in the form of classification. The pathogenetic mechanisms of potentially life-threatening conditions are shown. The questions of clinical manifestations, features of viability are studied. The modern methods and ways for diagnosing postoperative bleeding are considered, including: electrocardiography, echocardiography, etc., as well as possible consequences and characteristics of the risk of their development.

In this work, special attention is paid to the study of the treatment of postoperative complications, the main treatment tactics are the methods of timely surgical treatment, which increase the chances of saving the patient. Among the methods of surgical treatment, the following are considered: drainage of the pericardial cavity, fenestration of the pericardium, etc.

Keywords: cardiovascular system, cardiac surgery, complication, risk, hemorrhage, surgery, hemopericardium, cardiac tamponade, blood, disease

ВВЕДЕНИЕ

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают главное место среди всех заболеваний современного человека и считаются одними из самых распространенных в мире. Они приводят к глобальным социально-экономическим потерям населения многих стран мира, в том числе Российской Федерации.

На долю всех заболеваний сердечно-сосудистой системы приходится 57% общей смертности населения нашей страны. Патологические процессы этой системы организма являются множеством причин, в большинстве случаев инвалидности, преждевременной смертности и летальности у разных возрастных категорий граждан Российской Федерации. Разнообразие сопутствующей патологии у пациентов требует применения современных подходов как хирургического лечения, так и для его обеспечения [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Одним из осложнений оперативного лечения сердечной патологии является кровотечение с развитием гемоперикарда и тампонады сердца.

Скопление незначительного количества крови в перикардальной полости может протекать почти бессимптомно и не оказывать влияния на функциональное состояние сердечной мышцы. Количество крови в объеме около 200 мл сопровождается развитием первоначальной симптоматики, а если объем крови более 200 мл – это угрожающее для жизни пациента состояние, т.к. приводит к сдавлению сердца и угнетению сократитель-

ной деятельности миокарда. В такой ситуации резко снижается ударный объем и наполнение левого желудочка, возникает глубокая системная гипотония, усугубляется ишемия миокарда (компрессия коронарных артерий). Остановка сердечной деятельности может наступить при скоплении крови в объеме 500 мл [5, 7, 8, 9].

По этиологическому фактору различают травматический и нетравматический гемоперикард. Развитие травматического гемоперикарда обусловлено, различными травмами (после тупой травмы или проникающего ранения), возможно после непрямого массажа сердца, при прободении сердечной мышцы катетером во время зондирования полостей сердца или других диагностических манипуляций. Нетравматический гемоперикард может возникнуть из-за разрыва постинфарктной аневризмы сердца, прорыва аневризмы аорты в полость околосердечной сумки, эхинококкоза миокарда, абсцессов в миокарде и других причин, которые могут привести к разрывам сердца и летальной тампонаде сердца. Другими причинами могут стать новообразования в области перикарда и миокарда [10, 11].

Особую опасность представляет развитие гемоперикарда после оперативного вмешательства на сердце с применением трансстернального доступа без вскрытия плевры. У таких пациентов возникает тахикардия, учащение и слабое наполнение пульса, при наличии в полости перикарда 200 мл крови появляются симптомы: снижение артериального и повышение венозного давления, усиливается кашель и одышка, происходит смещение или исчезновение сердечного толчка, цианотичность кожных покровов, глухие неприслушиваемые тоны сердца и др. В тяжелом случае приведет к появлению тампонады сердца [5, 10, 11, 12].

Тампонада сердца – это неотложное, угрожающее жизни состояние, формируется в результате накапливающегося значительного объема крови (выпота) в перикардиальной области, что ведет к повышению давления вследствие слабой эластичности стенки перикарда и сдавлению камер сердца. Конечное диастолическое давление в правой половине сердца резко увеличивается, а венозный возврат уменьшается, приводя к снижению наполнения левого желудочка. Высокое внутриперикардиальное давление вызывает ограничение наполнения, застой в большом круге кровообращения и снижение сердечного выброса, которое может усугубиться полной остановкой сердца. Снижение кровенаполнения сердца влияет и на размер его камер, которые также уменьшаются. Такое патологическое состояние развивается очень быстро, при этом количество крови, способствующей развитию тампонады, имеет прямую зависимость от толщины и ригидности париетального листка перикарда (в среднем 150-200 мл). Своевременная диагностика и немедленное хирургическое вмешательство способствуют благоприятному исходу такого послеоперационного осложнения [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Риск развития тампонады сердца повышается у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у лиц, в анамнезе которых отмечается наличие артериальной гипертензии, перенесенного трансмурального инфаркта миокарда и тромбоз сосудов сердца. Угрозой для жизни может стать развивающееся осложнение у больных с недавно возникшим перикардиальным выпотом с признаками диастолического коллапса правых отделов сердца. Также не стоит исключать тампонаду при нарушении гемодинамики, независимо от перикардиальной жидкости [19, 20, 21].

Наличие тампонады сердца клинически подтверждается триадой Бека: снижение артериального давления, увеличение центрального венозного давления, глухость сердечных тонов. При этом может возникнуть остановка сердечно-сосудистой деятельности, больные теряют сознание, обнаруживается резкий цианоз лица, набухание шейных вен, парадоксальный пульс (может быть аритмичным), и примерно через 1-2 минуты может наступить остановка дыхания. Наблюдается прекращение кровообращения при сохраняющейся электрической активности сердца. Отмечается постепенное нарастание задержки синусового ритма, нарушение проводимости.

Выделяют острую форму тампонады сердца. Острая форма возникает в 50-70% всех случаев послеоперационных кровотечений. Может развиваться при незначительном объеме жидкости в перикардальной полости и проявляться характерной симптоматикой. Но с усугублением последствий послеоперационного кровотечения нарушается перфузия внутренних органов и возникает шоковое состояние. Появление артериальной гипотонии означает, что сердечный резерв израсходован и необходимо немедленное лечение [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Для того, чтобы найти и подтвердить имеющееся осложнение, необходимо провести ряд инструментальных и лабораторных исследований. Подозрение на тампонаду сердца помогает исключить один из методов исследования мониторингирование центральной гемодинамики. Измерение показателей гемодинамики обеспечивают возможность определения активности, риск возникновения осложнения и др. [29].

Из инструментальных методов исследования выявить наличие тампонады сердца помогают электрокардиография, эхокардиография, рентгенография грудной клетки и др. Эхокардиография считается основным методом, с помощью которого возможно выявить характерные признаки тампонады сердца:

1. Диастолическая инвагинация стенки ПЖ/ПП (ПП более чувствительно, но менее специфично)
2. Диастолический коллапс левых отделов
3. Застойная НПВ с ослаблением дыхательной пульсации
4. Снижение расхождения створок МК
5. Расхождение листков перикарда

ЭКГ позволяет обнаружить выраженное снижение амплитуды комплексов QRS и зубцов Т, которое связано со снижением амплитуды расслабления и сокращения миокарда, и из-за недостаточности условий проведения электрокардиосигнала. Важным характерным признаком для тампонады сердца является изменение формы комплекса QRS и электрическая альтернация, это связывают с некоторыми периодическими перемещениями сердца в полости перикарда. Такие явления полностью исчезают после удаления жидкости. Также на ЭКГ к признакам тампонады сердца относятся изменения интервала ST-T, блокада правой ножки пучка Гиса.

А рентгенография грудной клетки дает возможность подумать о таком осложнении при обнаружении увеличенной тени сердца, снижении пульсации, заостренных кардиодиафрагмальных углов, укороченного сосудистого пучка за счет выпота. В итоге всего этого сердце приобретает нехарактерную "шарообразную" форму, которая может изменяться при смене положения тела [30, 31, 32].

Для устранения послеоперационных кровотечений применяются хирургические способы лечения. Одним из распространенных методов лечение гемоперикарда и тампонады сердца является дренирование перикардиальной полости с целью снижения внутриперикардиального давления, а также продольная срединная стернотомия, перикардотомия, ревизия сердечной сумки. Если технические возможности позволяют выполнить дренирование перикарда, то данную процедуру рекомендуют всем больным с большими выпотами ввиду значительной частоты рецидивов выпотного процесса (40-70%).

Продольная срединная стернотомия обеспечивает достаточную экспозицию, облегчает выполнение прямого массажа сердца и создает благоприятные условия для подключения при необходимости аппарата искусственного кровообращения [33].

В определенных ситуациях с лечебной целью проводят фенестрацию перикарда. Техника которой, заключается в выполнении продольного разреза кожи и переднего листка влагалища левой прямой мышцы живота над мечевидным отростком грудины длиной около пяти сантиметров. После разведения краев раны диафрагмы обнажается перикардиальная складка над верхушкой сердца. Далее в области перикарда накладывается два кровоостанавливающих зажима, между которыми перикард рассекается и осуществляется декомпрессия полости перикарда [28, 34].

К главному методу лечения тампонады сердца относится перикардиоцентез, который позволяет эффективно устранить тампонаду и при своевременном квалифицированном оказании позволяет избежать гибели пациентов. Технически перикардиоцентез выполняется под контролем ЭхоКГ, с помощью которого можно выбрать наиболее короткий путь достижения полости перикарда, используя межреберный доступ (в шестом или седьмом межреберном промежутке по передней подмышечной линии. Существуют и другие доступы, такие, как точка Ларрея (которая принадлежит вершине угла между левой реберной дугой и основанием мечевидного отростка слева), точка Марфана (игла находится под мечевидным отростком и продвигается по срединной линии, длина вкола иглы 5-10 сантиметров), в экстренных случаях пользуются доступом в точке Пирогова-Делорма (игла вводится перпендикулярно к грудной клетке у левого края грудины в 4-5 межреберье) [22, 35, 36, 37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильно и оперативно выполненное хирургическое лечение не исключает риск развития тяжелых осложнений в период послеоперационной реабилитации.

Изучение в кардиохирургии патогенетических механизмов послеоперационных кровотечений позволило точно дифференцировать разные патологические состояния сердечно-сосудистой системы.

Гемоперикард и тампонада сердца – особо жизнеугрожающие состояния, связанные с высокой заболеваемостью и летальностью у оперированных пациентов, требующие проведения интенсивного лечения.

Своевременное выявление комплекса гемодинамических, эхокардиографических и других инструментальных, а также лабораторных признаков нарушения системной перфузии необходимо для оптимизации лечебной тактики и профилактических мероприятий у различных групп пациентов, с целью дальнейшего восстановления утраченных функций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Oshhepkova E.V. Cardiovascular disease mortality of population in Russian Federation in 2001-2006 and ways of its lowering. *Kardiologiya* 2009; (2): 67-72. [Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009; (2): 67-72].
2. Okorokov A.N. Diagnosis of diseases of internal organs. Т.6: Diseases of the heart and blood vessels. Vitebsk : Meditsinskaya literatura; 2014. [Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т.6: Болезни сердца и сосудов. Витебск : Медицинская литература; 2014].
3. Oganov R.G., Fomina I.G., Alekjan B.G. Heart disease: guidance for doctors. Moscow : Litterra; 2006. [Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Алекян Б.Г. Болезни сердца: руководство для врачей. Москва : Литтерра; 2006].
4. Yavelov I.S. Modern guidelines for the diagnosis and treatment of pericardial diseases. *Consilium medicum* 2005; (5): 380-391. [Явелов И.С. Современные рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда. *Consilium medicum* 2005; (5): 380-391].
5. Konstant J. Clinical diagnosis of heart disease: Cardiologist at the bedside. Moscow : Binom; 2017. [Констант Дж. Клиническая диагностика заболеваний сердца: Кардиолог у постели больного. Москва : Бином; 2017].
6. Goncharova E.I., Balandina A.N., Tuul' A.A., Kornienko A.N. Assessment of hemostasis for predicting the risk of postoperative bleeding in cardiac surgery patients. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy* 2016; (2): 167-172. [Гончарова Е.И., Баландина А.Н., Тууль А.А., Корниенко А.Н. Оценка состояния гемостаза для прогнозирования риска послеоперационных кровотечений у кардиохирургических больных. *Вестник новых медицинских технологий* 2016; (2): 167-172].
7. Gilyarevsky S.R. Diagnosis and treatment of pericardial diseases: modern approaches based on evidence-based information and clinical experience. Moscow : Media Sfera; 2004. [Гиляревский С.Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда: современные подходы, основанные на доказательной информации и клиническом опыте. М: Медиа Сфера; 2004].
8. Sudakov K.V., Andrianov V.V., Vagin Yu.E. Human physiology. Dynamic schema atlas: учебное пособие. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. [Судаков К.В., Андрианов В.В., Вагин Ю.Е. Физиология человека. Атлас динамических схем : учебное пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2015].
9. Zaitsev V.T., Zamyatin P.N., Goloborodko Y.K. et al. Surgery of heart injuries in wound polytrauma and shock. Har'kov: Konsum; 2003. [Зайцев В.Т., Замятин П.Н., Голобородько Я.К. и др. Хирургия повреждений сердца при раневой политравме и шоке. Харьков : Консум; 2003].
10. Roytberg G.E., Strutynskiy A.V. Internal illnesses. Cardiovascular system : textbook. Moscow: MEDpress-inform; 2019. [Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учебное пособие. Москва : МЕДпресс-информ; 2019].
11. Kovalenko V.N., Nesevkaï E.G. Non-coronarogenic heart disease: practical guide. Kiev : Morigon; 2001. [Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца: практическое руководство. Киев: Морион; 2001.]
12. Storozhakova G.I., Gorbanchenkova A.A. Cardiology Manual: textbook in 3 volumes. Т.2. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. [Сторожакова Г.И., Горбанченкова А.А. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. Т.2. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015].
13. Trisvetova E.L. Pericarditis: questions asked at the exam, certification, in the clinic: method recommendations. Minsk : BGMU; 2009. p. 22-24. [Трисветова Е.Л. Перикардиты: вопросы, задаваемые на экзамене, аттестации, в клинике : методические рекомендации. Минск : БГМУ; 2009. с. 22-24].
14. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Cardiology. National guide. Moscow : GEOTAR-Media; 2012. [Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2012].

15. Shiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography. Moscow : Medpress; 2018. [Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва: Медпресс; 2018].
16. Arutyunov G.P. Diagnosis and treatment of heart and vascular diseases. Moscow : GEOTAR-Media; 2015. [Арутюнов Г.П. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2015].
17. Tintinalli Dzh.Же., Krouma R.L., Ruiza Je. Emergency medical care. Moscow : Meditsina; 2001. [Тинтиналли Дж.Э., Кроума Р.Л., Руиза Э. Неотложная медицинская помощь. Москва : Медицина; 2001].
18. Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. Anaesthesiology guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. [Бунятыян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2011].
19. Shostak N.A. Non-ischemic Cardiology Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [Шостак Н.А. Руководство по неишемической кардиологии. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2009].
20. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2016; (5): 131-135. [Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. Российский кардиологический журнал 2016; (5): 131-135.]
21. Mravyan S.R., Gurevich M.A. Myopericardites: clinics, diagnostics, and treatment. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2006; (2): 94-101. [Мравян С.Р., Гуревич М.А. Миоперикардиты: клиника, диагностика, лечение. Российский кардиологический журнал 2006; (2): 94-101].
22. Ruksin V.V. Emergency cardiology. Saint-Petersburg : Nevskiy Dialekt; 2001. [Руксин В.В. Неотложная кардиология. Санкт-Петербург : Невский Диалект; 2001].
23. Ablitsov A.Yu. Interventional medicine: guidance for doctors. Moscow: Meditsina; 2012. [Аблицов А.Ю. Интервенционная медицина: руководство для врачей. Москва : Медицина; 2012].
24. Svistunov A.A. Diseases of the myocardium, endocardium and pericardium. Moscow: BINOM; 2016. [Свистунов А.А. Заболевание миокарда, эндокарда и перикарда. Москва : БИНОМ; 2016].
25. Shlyakhto E.V. Cardiology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. [Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2015].
26. Vagnenko S.F., Vertkina A.L., Miroshnichenko A.G. Emergency medicine guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. [Вагненко С.Ф., Вёрткина А.Л., Мирошниченко А.Г. Руководство по скорой медицинской помощи. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2010].
27. Tsaregorodtsev A.D., Belozerova Yu.M., Bregel' L.V. Pediatric cardiology. Moscow : GEOTAR-Media; 2014. [Царегородцев А.Д., Белозёрова Ю.М., Брегель Л.В. Кардиология детского возраста. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2014].
28. Gelfand B.R., Saltanova A.I. Intensive therapy. Moscow : GEOTAR-Media; 2011. [Гельфанд Б.Р., Салтанова А.И. Интенсивная терапия. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2011].
29. Shahnovich R.M. ST-segment elevation acute coronary syndrome: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. [Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: руководство для врачей. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2010].
30. Savel'ev V.S., Kirienko A.I. Surgical diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [Савельев В.С., Кириенко А.И. Хирургические болезни. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2009].
31. Baranov A.A. Paediatrics: National guide. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. [Баранов А.А. Педиатрия: Национальное руководство. Краткое издание. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2015].
32. Mutafyan O.A. Pediatric cardiology: guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [Мутафьян О.А. Детская кардиология: руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2009].

33. Batekha V.I., Podkamenny V.A., Novak D.G. et al. Hemopericardium with cardiac tamponade in the long-term period after concomitant injury. Polytrauma 2020; (5): 44-62. [Батеха В.И., Подкаменный В.А., Новак Д.Г. и др. Гемоперикард с тампонадой сердца в отдаленном периоде после сочетанной травмы. Политравма 2020; (5): 44-62].

34. Bykov I.Yu., Efimenko N.A., Gumanenko E.K. Military field surgery: national guide. Moscow : GEOTAR-Media; 2009. [Быков И.Ю., Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2009].

35. Ogurcov P.P., Dvornikova V.E. Emergency cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. [Огурцов П.П., Дворникова В.Е. Неотложная кардиология. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2016].

36. Kuznecov N.A. Fundamentals of clinical surgery: practical guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [Кузнецов Н.А. Основы клинической хирургии: практическое руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2009].

37. Ligonenko A.V. Surgery of exudative pericarditis. Science Review 2019; (3): 14-19. [Лигоненко А.В. Хирургия экссудативных перикардитов. Science Review 2019; (3): 14-19].

38. Medvedev A.P., Ayvaz'yan S.A., Sidorov M.A. et al. Tactical and technical aspects of complex treatment of purulent pericarditis with heart compression syndrome and multiple organ failure. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya 2011; (4): 29-32. [Медведев А.П., Айвазьян С.А., Сидоров М.А. и др. Тактико-технические аспекты комплексного лечения гнойного перикардита с синдромом сдавления сердца и полиорганной недостаточностью. Патология кровообращения и кардиохирургия 2011; (4): 29-32].

Сведения об авторах:

Белова Елизавета Вячеславовна – студент ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: elizavetabelova099@mail.ru, 89124094584, ORCID: 0000-0001-7190-0071

Белов Дмитрий Владимирович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Пешиков Олег Валентинович – к.м.н., доцент кафедры анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

УДК: 616-089.82-039.35

Для ссылки: Safarov O. Effect of an oral health preventive protocol on salivary parameters and gingival health of children with type 1 diabetes /O. Safarov// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2 – С. 96-100.

EFFECT OF AN ORAL HEALTH PREVENTIVE PROTOCOL ON SALIVARY PARAMETERS AND GINGIVAL HEALTH OF CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Safarov O.

Tashkent State Dental Institute, Tashkent city of the Republic of Uzbekistan

SUMMARY

Context. Type 1 diabetic children exhibit poorer oral health than general population. However, no oral health preventive protocol exists for attending to the oral health needs of such children.

Aim. To evaluate the effect of an oral health preventive protocol on salivary parameters and gingival health of children with type 1 diabetes mellitus over a period of 6 months.

Materials and methods. Fifty diabetic children, aged 6-12 years were selected and divided into two groups. Children in group I received a comprehensive oral health preventive protocol. The parameters recorded were oral hygiene practices, salivary flow rate, pH, buffer capacity, viscosity, electrolytes, and plaque and gingival indices. These were compared at baseline, 3-, and 6-month intervals.

Introduction. Diabetes mellitus is one of the most common systemic diseases affecting mankind. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) accounts for 5-10% of all diagnosed cases of diabetes. The prevalence of juvenile diabetes (onset below 15 years), in India, ranges from 0.8 to 3.61%. Poorly controlled diabetic children exhibit a higher gingival index, plaque index, and salivary glucose concentration together with a decreased salivary flow rate and salivary pH. Adding to the problem is the way diabetes management has changed over the years. The current concept in diabetic care of children with blood glucose monitoring and frequent injections of short-acting insulin allows a less restricted diet which promotes deleterious oral conditions. Thus management of these children requires a specially designed, systematic, scientific dental preventive protocol, which ensures a rational individualized therapy for them. Various investigators have demonstrated the effectiveness of preventive instructions and procedures in mitigating dental caries, gingivitis, and plaque scores and have even recommended that routine oral health preventive strategies be used for ameliorating oral health problems in otherwise healthy children. However, no such protocol exists for attending to the oral health needs of children with type 1 diabetes.

Thus, this study was conducted with the following objectives:

Evaluate the effect of an oral health preventive protocol, over and above the conventional treatment for type 1 diabetes, on salivary parameters – flow rate, pH, buffer capacity, viscosity, electrolytes, and plaque and gingival indices of children with T1DM over a period of 6 months.

To assess changes in oral hygiene practices – toothbrushing technique, frequency, and use of fluoridated dentifrice over a period of 6 months.

Statistical Analysis. Statistical analysis was done using IBM SPSS STATISTICS (version 22.0). The normality of quantitative data was checked by measures of Kolmogorov-Smirnov tests of normality. For skewed data, comparisons were made by the Mann-Whitney test. For normally distributed data, Student's t-test was applied to compare two groups. For time-related variables of skewed data, Wilcoxon signed-rank test was applied. One-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc multiple comparison tests was carried out for normally distributed data. All statistical tests were two-sided and performed at a significance level of $\alpha = 0.05$.

Keywords: Children, Oral health, Preventive, Saliva, Type 1 diabetes mellitus

Statistical Analysis

Statistical analysis was done using IBM SPSS STATISTICS (version 22.0). The normality of quantitative data was checked by measures of Kolmogorov–Smirnov tests of normality. For skewed data, comparisons were made by the Mann–Whitney test. For normally distributed data, Student's t-test was applied to compare two groups. For time-related variables of skewed data, Wilcoxon signed-rank test was applied. One-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc multiple comparison tests was carried out for normally distributed data. All statistical tests were two-sided and performed at a significance level of $\alpha = 0.05$.

RESULTS

The study participants were sex- and age-matched at baseline. Group I had 13 male and 12 female while group II had 14 male and 11 female participants ($p = 0.7$). The mean age of the patients in group I was 8.92 ± 2.040 years and that in group II was 9.68 ± 2.036 years ($p = 0.19$). Changes observed in hygiene practices and oral parameters of the study participants have been summarized in Table 1. As can be seen, there is an improvement in the oral hygiene practices with more participants adopting the recommended methods. Also, improvement in salivary parameters and plaque and gingival indices is observed over the course of the study. The improvement is, however, greater in participants of group I as compared to group II. Table 2 depicts changes in the levels of salivary electrolytes which have been discussed later.

Table 1 Changes in the tested parameters over the course of the study

<i>Parameter assessed</i>	<i>Group</i>	<i>Baseline ($\bar{X} \pm SD$)</i>	<i>p value</i>	<i>3 months ($\bar{X} \pm SD$)</i>	<i>p value</i>	<i>6 months ($\bar{X} \pm SD$)</i>	<i>p value</i>
Correct brushing method (modified bass method) (% of participants)	Group I	0	–	66.7	0.01	86.7	0.03
	Group II	0		40		66.7	
Correct brushing frequency (twice daily or after every meal) (% of participants)	Group I	26.7	0.35	100	0.001	100	0.002
	Group II	23.3		40		68	
Use of fluoridated dentifrice (% of participants)	Group I	0	–	93.3	0.002	100	0.001
	Group II	0		40		40	
Unstimulated salivary flow rate (in mL/min)	Group I	0.36 ± 0.21	0.23	0.58 ± 0.15	0.01	0.82 ± 0.16	0.001
	Group II	0.32 ± 0.24		0.46 ± 0.17		0.58 ± 0.16	
Salivary pH	Group I	6.94 ± 0.33	0.95	7.65 ± 0.11	0.01	7.65 ± 0.09	0.10
	Group II	7.00 ± 0.47		7.42 ± 0.26		7.58 ± 0.27	
Salivary buffer capacity	Group I	3.07 ± 2.64	0.86	10.40 ± 1.72	0.005	10.40 ± 0.82	0.02
	Group II	3.20 ± 1.47		8.53 ± 1.59		9.33 ± 1.44	
Salivary viscosity	Group I	1.97 ± 0.42	1.00	1.17 ± 0.06	0.005	1.15 ± 0.06	0.02
	Group II	1.97 ± 0.35		1.29 ± 0.13		1.23 ± 0.11	
Plaque index	Group I	1.41 ± 0.33	0.80	1.04 ± 0.53	0.01	0.36 ± 0.21	0.01
	Group II	1.39 ± 0.25		1.30 ± 0.22		0.90 ± 0.19	
Gingival index	Group I	1.07 ± 0.35	0.40	0.74 ± 0.46	0.01	0.20 ± 0.23	0.001
	Group II	1.04 ± 0.28		1.0 ± 0.24		0.85 ± 0.25	
<i>Mutans</i> Streptococci counts (×104 CFU/mL)	Group I	10.52 ± 12.58	0.40	4.35 ± 2.82	0.03	1.22 ± 0.38	<0.001
	Group II	10.29 ± 22.87		9.5 ± 8.60		7.32 ± 10.51	

Table 3 Comparison of levels of salivary electrolytes at baseline and post-intervention

<i>Electrolyte</i>	<i>Group</i>	<i>Baseline ($\bar{X} \pm SD$)</i>	<i>p value</i>	<i>3 months ($\bar{X} \pm SD$)</i>	<i>p value</i>	<i>6 months ($\bar{X} \pm SD$)</i>	<i>p value</i>
Sodium (mmol/L)	Group I	31.72 ± 11.32	1.00	23.68 ± 5.07	0.08	23.96 ± 3.28	0.09
	Group II	32.21 ± 13.44		24.36 ± 4.33		22.08 ± 4.08	
Potassium (mmol/L)	Group I	28.11 ± 8.51	0.98	22.72 ± 3.86	0.22	21.51 ± 2.67	0.47
	Group II	29.02 ± 8.40		25.40 ± 4.11		20.96 ± 2.68	
Chloride (mmol/L)	Group I	35.64 ± 10.59	0.95	23.60 ± 5.54	0.04	21.68 ± 5.61	0.11
	Group II	34.90 ± 8.88		26.44 ± 4.18		24.04 ± 4.81	
Calcium (mg/dL)	Group I	3.40 ± 1.84	0.98	6.77 ± 1.50	0.04	6.09 ± 0.81	0.14
	Group II	3.39 ± 1.80		5.92 ± 1.47		6.80 ± 1.39	

CONCLUSION

There was a significant improvement in the salivary parameters and gingival health of children with type 1 diabetes, who usually ignore their oral health on the pretext of their systemic illness, after implementation of an oral preventive protocol. This shows the importance of interdisciplinary cooperation in the management of such children. It is recommended that such a preventive program be included in the medical management of children with T1DM.

REFERENCES:

1. Alamo S.M., Soriano Y.J., Perez M.G.S. Dental considerations for the patient with diabetes. Clin Exp Dent 2011; 3(1): e25-e30.
2. Amutha A., Thai K., Viswanathan M. Childhood and adolescent onset type 1 diabetes in India. MGM J Med Sci 2013; 1(1): 46-53.
3. Twetman S., Nederfors T., Aronson B.S.S. Two year longitudinal observations of salivary status and dental caries in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Pediatr Dent 1992; 14(3): 184-188.
4. Kennath A.A.S., Sanjay R., Peramachi P. Evaluation of correlation between salivary Ph and prevalence of dental caries in subjects with and without diabetes mellitus. Res J Rec Sciences 2014; 3: 224-226.
5. McDonald R.E., Avery D.R., Dean J.A. Dentistry for the child and adolescent. 9th ed. Missouri: Mosby Inc; 2011.

Information about the authors:

Safarov Orifjon – 3rd year student of the Faculty of Dentistry, Tashkent State Dental Institute, Tashkent city of the Republic of Uzbekistan, orifions697@gmail.com

К 80-летию А.Д. Юцковского

28 ноября 2021 года исполняется 80 лет Александру Дмитриевичу Юцковскому – доктору медицинских наук, профессору кафедры дерматовенерологии и косметологии Российского Университета Дружбы Народов, врачу высшей категории, научному директору компании Y-system, почетному председателю Приморского филиала РОДВиК.

В 1970 году А.Д. Юцковский окончил Запорожский медицинский институт и поступил в заочную аспирантуру на кафедру кожных и венерических болезней ЗГМИ, по окончании которой в ЦКВИ защитил кандидатскую диссертацию. С 1976 года работал заведующим НИСа Запорожского медицинского института, продолжая работу в ОКВД. С 1980 по 1983 г.г. работал в республике Уганда, где принял активное участие в диагностике и разработке методов лечения кожных и венерических болезней с учетом эндемических особенностей, одновременно занимаясь подготовкой молодых специалистов. С 1984 г. А.Д. Юцковский работая ассистентом кафедры дерматовенерологии ЗГМИ, подготовил докторскую диссертацию и успешно защитил в ЦКВИ (1990г.).

В 1991 году Юцковский А.Д. был избран по конкурсу во Владивостокский медицинский институт на должность заведующего кафедрой дерматовенерологии, а в 1993 г. ему было присвоено звание профессора.

В 1995 г. Юцковский А.Д. решением администрации г. Владивостока был утвержден в должности директора МУП «Врачебная косметологическая лечебница», явившейся первой косметологической клиникой на территории Дальнего Востока. Совмещение позволило активизировать косметологическую помощь населению Приморского края по всем направлениям терапевтической и хирургической косметологии.

С 2014 года проживая в Москве, продолжил научно-практическую и преподавательскую деятельность в клинике профессора Юцковской. С 2020 года занял должность профессора на кафедре дерматовенерологии и косметологии РУДН г. Москва.

А.Д. Юцковский является автором и соавтором более 800 печатных работ, в том числе отдельных глав четырех руководств для врачей дерматовенерологов и косметологов, клинических иммунологов, 6 патентов, 25 рацпредложений, 18 учебно-методических пособий, 10 межрегиональных сборников, 12 монографий. Монографии А.Д. Юцковского «Иммунология дерматофитий», «Аспекты врачебной косметологии», «Фармакоэкономические вариации в дерматовенерологии», «Дерматологическая служба ДВ



ФО» заслужили признание практических дерматовенерологов и косметологов, т.к. они были одними из первых в этих направлениях. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций, он являлся научным консультантом двух докторских диссертаций. Будучи членом Учебно-методической комиссии МЗ РФ, научно-координационных советов по микологии, косметологии А.Д. Юцковский активно отстаивал позиции по сохранению и развитию специальности дерматовенеролог, в течении последних десятилетий.

Александр Дмитриевич на посту главного внештатного дерматовенеролога ДВФО внес большой вклад в развитие дерматовенерологической службы Дальневосточного Федерального округа, оказывая неоценимую помощь практическому здравоохранению, а также уделяя огромное внимание подготовке региональных врачебных кадров в области дерматовенерологии и косметологии.

Юцковский А.Д. – член редакционного совета журнала «Косметика и медицина».

На сегодняшний день Профессор принимает активное участие в работе Московского общества дерматовенерологов и косметологов. Является экспертом, научным консультантом клиник Y-system.

Высокий профессионализм Александра Дмитриевича, творческая инициатива ученого, огромная консультативная и методическая работа в практическом здравоохранении, а также такие уникальные человеческие качества, как доброжелательность и отзывчивость, снискали ему авторитет и уважение, как в научном мире нашей страны, так и далеко за ее пределами. Его заслуги отмечены двумя почетными наградами Приморской краевой администрации и знаком «Отличнику здравоохранения».

Александр Дмитриевич всегда был сторонником здорового образа жизни и сегодня он активно посещает спорт зал и бассейн. В семье, он любящий и любимый дедушка, отец и муж. Семья для него всегда была и есть основным стимулом его жизни.

Требования к оформлению материалов

Общие правила:

1. Текст статьи подается в формате Microsoft Office Word.
2. Язык статьи: русский или английский.
3. Если статья написана на русском языке, обязателен перевод на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также список литературы (References)).
4. Объем рукописи с учетом таблиц, иллюстраций, списка литературы не менее 25 стр. для обзорных статей и 20 стр. для прочих материалов. Статьи большего объема печатаются только по согласованию с редакционной коллегией.
5. Шрифт Times New Roman 14, интервал — 1,5, ширина всех полей — 2,5 см, абзацный отступ (красная строка) — 1,27.
6. Нумерация страниц начинается с титульного листа.
7. Автоматический перенос слов запрещен.
8. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также разрешение на использование.
9. В конце статьи оформляют сведения об авторах.
10. Статьи предоставляются с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:
 - 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
 - 2) статья не была ранее опубликована;
 - 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
 - 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
 - 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Авторство:

1. Каждый автор вносит значимый вклад в представленную для опубликования работу.
2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме.
3. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов.
4. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.
5. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:
 - 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;

2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

3) окончательное утверждение на представление рукописи.

6. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности.

Содержание рукописи:

1. Титульный лист: начинается с информации:

1) УДК;

2) Название статьи;

3) Фамилия, инициалы всех авторов;

4) Полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации, города, страны.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения представляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

2. Резюме — источник информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал.

1) Структура резюме: введение, цель исследования, организация и методы, результаты, заключение (выводы).

2) Объем текста авторского резюме: от 100 до 200 слов.

3) Оригинальный перевод резюме на английский язык должен быть оригинальными (не калька русскоязычной аннотации).

4) Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи. Ключевые слова перечисляются через запятую. В конце перечисления ставится точка.

5) Цель работы указывается в том случае, если она не повторяет заглавие статьи; изложение методов должно быть кратким и давать представление о методических подходах и методологии исследования. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, новые научные факты, обнаруженные взаимосвязи и закономерности.

6) Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте резюме.

7) Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках.

3. Текст:

1) Структурирование текста оригинальных работ на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

2) Текст описания клинического случая или обзора может быть не структурирован, но рекомендуется включать разделы Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

3) В заголовке работы указывается МНН лекарственных средств. Исключения — случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). Торговое название в тексте используется не более 2 раза на стандартную страницу (1800 зн. с пробелами).

4) Все единицы измерения в рукописи представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

5) Каждые рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

6) Ссылки в тексте обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.

4.Статистика:

1) В разделе «Методы» должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез.

2) При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) указывается статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

5.Благодарности:

1) Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

6.Ссылки:

1) Список литературы оформляется через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером.

2) Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, включаются в список литературы.

3) Список литературы составляется в порядке цитирования авторов.

4) Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

5) В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более 2 лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.).

6) Принадлежность материала к тезисам обозначается в скобках (тезисы).

7) Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

8) Для повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Для удобства транслитерации используйте <http://translit.ru>

9) Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным Стандартам (NLM).

Примеры оформления ссылок по рекомендациям NLM:

Статьи из журналов, разделенных на тома:

Kormeili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulatoris and systemic therapies. British Journal of Dermatology 2004; 151: 3-15

Статьи из журналов, разделенных номерами:

Кубанова А.А., Панова О.С., Мартынов А.А. Организационно-правовые аспекты врачебной косметологии и эстетической медицины. Вестник дерматологии и венерологии 2008; (2): 15-22.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. Vestnik dermatologii i venerologii 2011;(5):54-63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др.. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии 2011;(5):54-63]

Книги:

Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. Москва: Медицинская книга; 2004.

Глава в книге:

Кубанова А.А., Ковалык В.П. Гонорея. В: Клиническая дерматовенерология : в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I. с. 403-435.

Графики, схемы, рисунки:

1) Принимаются в электронном варианте в форматах "MS Excel", "Adobe Illustrator", "Corel Draw" или "MS PowerPoint".

2) В тексте статьи обозначаются места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

3) Графики, схемы и рисунки должны размещаются на отдельных страницах, нумеруются в порядке упоминания в тексте, не повторяют содержание таблиц, имеют название и при необходимости примечания.

4) Оси графиков имеют названия и размерность. График снабжается легендой (обозначением линий и заливок).

5) При сравнении диаграмм указывается достоверность различий. Запрещены 3-D модели для гистограммы.

6) Фотографии предоставляются с разрешением не менее 300 dpi. Место обрезки на микрофотографии показывает только основные поля.

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

8) Все используемые сокращения определяются или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

9) Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.

10) Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

8. Таблицы:

1) Печатаются через двойной интервал, имеют номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название.

2) В таблицах указывается размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т.д.).

3) Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте.

4) Таблицы имеют заголовки колонок и строк, соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не дублируются в тексте или рисунке.

5) При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

6) Сокращения перечисляются в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок приводятся в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, , #, **, † † и т.д.

7) Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.