

Тихоокеанский медицинский журнал

2020, № 3 (81)

Июль–сентябрь 2020 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор **Шуматов В.Б.**, д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора: **Елисеева Е.В.**, д-р мед. наук, проф., **Чертков В.М.**, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **Полушин О.Г.**, канд. мед. наук, доц.

Ответственный секретарь **Зиновьев С.В.**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Ответственные редакторы номера: **Федяшев Г.А.**, д-р мед. наук, проф., **Мельников В.Я.**, д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Беседнова Н.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)
Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)
Говорин А.В., д-р мед. наук, проф. (Чита)
Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)
Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Хабаровск)
Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Смоленск)
Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)
Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)
Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)
Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф., (Омск)
Пиголкин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)
Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)
Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)
Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)
Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)
Шуматова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)
Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)
Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)
Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)
Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)
Кожевников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)
Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)
Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)
Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)
Полещиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)
Рыжовский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Сомова Л.М., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)
Mizukami K., MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)
Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)
Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)
Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)
Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)
Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)
Yamamoto M., MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)
Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» 18410

Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),

Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:

ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.

Тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор **В.Б. Шуматов**

Зав. редакцией **Е.П. Каргалова**

Редактор **И.М. Забавникова**

Технический редактор **Т.В. Петерсон**

Корректор **И.М. Луговая**

Подписано в печать 20.08.2020 г.

Отпечатано 19.09.2020 г. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 750. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»:

690074, Владивосток, ул. Снеговая, 13,

тел.: +7 (423) 206-03-51

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgtmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2020

Pacific Medical Journal

2020, No. 3

July–September, 2020

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief **Shumatov V.B.**, MD, PhD, Prof.Deputy editors-in-chief: **Eliseeva E.V.**, MD, PhD, Prof.; **Chertok V.M.**, MD, PhD, Prof.Research editor **Polushin O.G.**, MD, PhD, Associate Prof.Editorial secretary **Zinovyev S.V.**, MD, PhD, Senior ResearcherPublishing editors: **Fediashev G.A.**, MD, PhD, Prof.; **Melnikov V.Ya.**, MD, PhD, Prof.

Editorial board:

Besednova N.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)**Chazova I.E.**, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)**Chernyak B.A.**, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)**Geltser B.I.**, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)**Govorin A.V.**, MD, PhD, Prof. (Chita, Russia)**Grinshteyn Yu.I.**, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)**Kolosov V.P.**, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveshchensk, Russia)**Kozlov R.S.**, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)**Kozlov V.K.**, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)**Kuchma V.R.**, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)**Marinkin I.O.**, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)**Nevzorova V.A.**, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)**Obuhova T.M.**, MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)**Pigolkin Yu.I.**, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)**Shumatova T.A.**, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)**Stegny K.V.**, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)**Stonik V.A.**, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)**Trankovskaya L.V.**, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Editorial council:

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)**Belevsky A.S.**, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)**Botvinkin A.D.**, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)**Chumakova G.A.**, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)**Davidovich I.M.**, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)**Gorovoy P.G.**, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)**Khotimchenko Yu.S.**, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)**Kozhevnikov V.A.**, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)**Luchaninova V.N.**, MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)**Mareev V.Yu.**, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)**Markelova E.V.**, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)**Perelman Yu.M.**, MD, PhD, Prof. (Blagoveshchensk, Russia)**Polevshchikov A.V.**, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)**Ryzhavsky B.Ya.**, MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)**Somova L.M.**, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

International editorial council:

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)**Mizukami K.**, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)**Nakamura A.**, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)**Rzhetsky A.Yu.**, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)**Sorokin V.A.**, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)**Tordhilin V.P.**, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)**Watanabe T.**, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)**Yamamoto M.**, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)**Zhao Baochang**, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University
2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002
Russian Federation;
Phone: +7 (423) 242-97-78)

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 RF)
Primorsky Krai Department of Health (2 1st Morskaya St. Vladivostok 690007 RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584

Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002
Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print August 20, 2020
Printed September 19, 2020
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 750.
Edition 1000 copies

Printed by

Reya Printing House
13 Snegovaya St., Vladivostok, 690074,
Russian Federation;
Phone: +7 (423) 206-03-51

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgm.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, 2020

Обзоры

- Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В.
Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой
основных действующих веществ гипотензивных капель 5
- Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Бондарев В.П., Меркулов В.А.
Принципы клинических исследований
препаратов фактора свертывания крови IX.....11
- Грицина О.П., Транковская Л.В., Семанев Е.В., Лисецкая Е.А.
Факторы, формирующие здоровье
современных детей и подростков 19
- Шаповалова А.Г., Раповка В.Г., Соболевская О.А., Негода Т.Н.
Реабилитация пациентов после острого нарушения
мозгового кровообращения на фоне гемодинамически
значимых стенозов брахиоцефальных артерий 25

Оригинальные исследования

- Аглиуллин Д.Р., Хасанова Г.Р., Абдулаева Э.А.,
Аглиуллина С.Т., Амиров А.Н., Кусков А.Н., Ким А.А.,
Расческов А.Ю., Липинский Д.А.
Заболеваемость центральной серозной хориоретинопатией
населения г. Казани: результаты ретроспективного
эпидемиологического анализа за 2009–2018 гг. 30
- Яковлев А.А., Келли Д., Дьячков А.Г., Мусатов В.Б.,
Амирханян Ю.А., Кузнецова А.В., Пирогов Д.Г.,
Мейлахс А.Ю., Нечаев В.В.
Особенности употребления алкоголя и стратегии его
снижения среди ВИЧ-инфицированных пациентов,
находящихся на амбулаторном и стационарном лечении 34
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А.
Динамика показателей хориоретинальной гемодинамики
после курсов медикаментозной профилактики у женщин
группы риска по формированию сосудистой
ретиальной патологии 39
- Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Городничий В.В.,
Остапенко Г.А., Подвигин С.В., Рачинский Ю.А., Ланин С.Н.
Оценка эффективности технологии нейронных сетей
при анализе состояния диска зрительного нерва
и перипапиллярной сетчатки у здоровых лиц,
обследованных на глаукому 43
- Мальцев Д.С., Малахова Е.Ю., Куликов А.Н., Казак А.А.
Морфометрический и топографический анализ
патологических изменений сетчатки при центральной
серозной хориоретинопатии 48
- Федяшев Г.А., Касаткина И.С., Макаревич Е.С.
Осложнения различных методик имплантации
интраокулярных линз при хирургическом лечении
врожденной катаракты 53
- Чертков В.М., Невзорова В.А., Савченко А.К.,
Мирошниченко О.В., Ларюшкина А.В.
Возрастные особенности организации
микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы 57
- Ручкин М.П., Кувишинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В.
Нейродегенерация сетчатки у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа 62
- Колесникова А.А., Флейшман М.Ю., Якушева Н.Ю.,
Слободенюк Е.В., Толстенюк И.В.
Уровень окислительного стресса в ткани мозга крыс
после черепно-мозговой травмы при введении
синтетических регуляторных пептидов 65
- Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В.
С-реактивный белок и прокальцитонин биологических
жидкостей у мужчин с нормальной и сниженной
фертильностью 68

Reviews

- Onufriichuk O.N., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V.
The effect of the main active substances of antihypertensive
eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients..... 5
- Avdeeva Zh.I., Soldatov A.A., Bondarev V.P., Merkulov V.A.
Principles for clinical trials of coagulation
factor IX products 11
- Gritsina O.P., Trankovskaya L.V., Semaniv E.V., Lisetskaya E.A.
Factors forming the health of modern children
and adolescents..... 19
- Shapovalova A.G., Rapovka V.G., Sobolevskaya O.A., Negoda T.N.
Rehabilitation of patients after acute cerebrovascular
accident followed by hemodynamically significant stenoses
of the brachiocephalic arteries 25

Original Researches

- Agliullin D.R., Khasanova G.R., Abdulaeva E.A.,
Agliullina S.T., Amirov A.N., Kuskov A.N., Kim A.A.,
Raschekov A.Yu., Lipinskiy D.A.
The incidence of central serous chorioretinopathy
in the population of Kazan: Results of a retrospective
epidemiological analysis for 2009–2018..... 30
- Yakovlev A.A., Kelly J., Dyachkov A.G., Musatov V.B.,
Amirkhanian Y.A., Kuznetsova A.V., Pirogov D.G.,
Meylakhs A.Yu., Nechaev V.V.
Alcohol consumption features and strategy to reduce
its consumption among HIV-positive inpatient
and outpatient patients 34
- Kolenko O.V., Sorokin E.L., Fil A.A.
The dynamics of chorioretinal hemodynamics
after courses of preventive care in women
at risk for the formation of vascular
retinal pathology 39
- Movsisyan A.B., Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V.,
Ostapenko G.A., Podvigin S.V., Rachinsky Yu.A., Lanin S.N.
Evaluation of the efficacy of neural network technology
in the analysis of the condition of the optic nerve disc
and peripapillary retina in healthy individuals examined
for glaucoma 43
- Maltsev D.S., Malakhova E.Yu., Kulikov A.N., Kazak A.A.
Morphometric and topographical analysis
of retinal abnormalities in central
serous chorioretinopathy 48
- Fediashev G.A., Kasatkina I.S., Makarevich E.S.
Complications of various methods
for implanting intraocular lenses in the surgical treatment
of congenital cataract 53
- Chertok V.M., Nevzorova V.A., Savchenko A.K.,
Miroshnichenko O.V., Laryushkina A.V.
Age-related features of the organization
of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva 57
- Ruchkin M.P., Kuvshinova E.R., Fedyashev G.A., Markelova E.V.
Neurodegeneration of retina in patients
with type 2 diabetes mellitus..... 62
- Kolesnikova A.A., Fleishman M.Yu., Yakusheva N.Yu.,
Slobodenyuk E.V., Tolstenok I.V.
The level of oxidative stress in rat brain tissue
after a brain trauma injury with introduction
of synthetic regulatory peptides 65
- Sosnin D.Yu., Galkovich K.R., Krivtsov A.V.
C-reactive protein and procalcitonin
in biological liquids in men with normal
and reduced fertility..... 68

Уткин С.И., Бачинин Е.А., Столяров М.В.,
Игнатенко Д.Ю., Халфин Р.Н.
Синдром посленаркозного возбуждения у детей дошкольного
возраста после офтальмохирургических вмешательств:
причины, возможности профилактики 72

Учасова Е.Г., Белик Е.В., Груздева О.В.,
Дылева Ю.А., Кузьмина А.А.
Ключевые факторы воспаления и отдаленный прогноз
у пациентов с инфарктом миокарда
и висцеральным ожирением 77

Методика

Мирошниченко О.В., Шрамко Н.Г., Пак О.И., Яценко Е.О.,
Филина Н.В., Хван Д.А.
Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза
в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки 83

Можилевская Е.С., Титовец В.В., Быкова Г.А., Мельников В.Я.
Оптимизация хирургического лечения прогрессирующей
миопии и экзофории у детей Приморского края 86

Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Афонин И.С., Евдокимов И.О.,
Шичалин О.О., Степаныгина А.С., Панкратов Н.Р.,
Коршунова О.В., Агафонова И.Г., Зиновьев С.В., Гельцер Б.И.
Дисперсный биокомпозит на основе волластонита/
гидроксиапатита: остеопластический потенциал
с точки зрения рентгенологии 88

Демко А.Е., Батыршин И.М., Остроумова Ю.С.,
Склизков Д.С., Фомин Д.В.
Применение отрицательного давления в лечении
пациентов с несформированными кишечными свищами 90

Соколов К.В., Смирнов А.К.
Интравитреальное введение имплантата дексаметазона:
анализ клинической эффективности и субъективной
удовлетворенности пациентов с посттромботическим
макулярным отеком 93

Организация здравоохранения

Догадова Л.П., Бениова С.Н., Абдуллин Е.А.,
Хохлова А.С., Филина Н.В.
Основные проблемы организации первичной
специализированной офтальмологической помощи
в Приморском крае и возможные пути их решения
на региональном уровне 95

Наблюдения из практики

Шульгина Н.А., Таранец М.А., Ходыкина Н.П., Гурьева М.М.
Диагностика глубоких друз зрительного нерва
и гипоплазии макулярной зоны сетчатки 99

Utkin S.I., Bachinin E.A., Stolyarov M. V., Ignatenko D.Yu.,
Khalfin R.N.
Emergence agitation after ophthalmic surgery
in preschool age children: Causes,
prevention options 72

Uchasova E.G., Belik E.V., Gruzdeva O.V., Dileva Y.A.,
Kuzmina A.A.
Key factors of inflammation and long-term prognosis
in patients with myocardial infarction
and visceral obesity 77

Methods

Miroshnichenko O.V., Shramko N.G., Pak O.I., Yatsenko E.O.,
Filina N.V., Hvan D.A.
Intravitreal administration of angiogenesis inhibitor in the
treatment of age-related macular degeneration of the retina 83

Mozhilevskaya E.S., Titovets V.V., Bykova G.A., Melnikov V.Ya.
Optimization of surgical treatment for progressing myopia
and exophoria in children of the Primorskiy territory 86

Apanasevich V.I., Papynov E.K., Afonin I.S., Evdokimov I.O.,
Shichalin O.O., Stepanyugina A.K., Pankratov N.R.,
Korshunova O.V., Agafonova I.G., Zinoviev S.V., Geltser B.I.
Dispersed biocomposite based
on wollastonite/hydroxyapatite:
Osteoplastic potential in terms of radiology 88

Demko A.E., Batyrshin I.M., Ostroumova J.S., Sklizkov D.S.,
Fomin D.V.
Negative pressure therapy for management of patients
with enterocutaneous fistulas 90

Sokolov K.V., Smirnov A.K.
Intravitreal Dexamethasone implant injection:
Analysis of clinical efficacy and subjective
satisfaction of patients
with post-thrombotic macular edema 93

Public Health Organization

Dogadova L.P., Beniova S.N., Abdullin E.A., Khokhlova A.S.,
Filina N.V.
The basic problems of primary specialized
ophthalmic care in Primorsky territory
and possible ways of their solution
at the regional level 95

Practice Observations

Shulgina N.A., Taranets M.A., Khodykina N.P., Gurieva M.M.
Diagnosis of deep optic nerve drusen and hypoplasia
of the macular region of the retina 99

УДК 617.7-007.681-085.225.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10

Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель

О.Н. Онуфрийчук¹, И.Р. Газизова², А.В. Куроедов^{3, 4}, А.В. Селезнев⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия; ² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ³ Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, Москва, Россия; ⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ⁵ Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

Глаукома сегодня считается самой распространенной причиной необратимой слепоты. Лечение этого заболевания направлено на снижение уровня внутриглазного давления с целью замедления ухудшения зрительных функций и сохранения приемлемого качества жизни. При этом большинство офтальмологов отдают предпочтение местной медикаментозной терапии. Несмотря на значительное расширение арсенала гипотензивных препаратов существенного прироста гипотензивного эффекта в каждом конкретном случае добиться удается далеко не всегда, в то же время при длительном (порой пожизненном) лечении возникают и усиливаются местные и системные нежелательные реакции. Результаты клинических исследований последних лет, представленные в этом обзоре, демонстрируют негативное влияние активных соединений, консервантов и вспомогательных веществ офтальмологических лекарственных препаратов не только на поверхность глаза, но и структуры переднего и заднего отрезков глазного яблока. Принимая во внимание вероятные побочные эффекты каждого из компонентов препаратов, используемых в терапии глаукомы, офтальмологи смогут обоснованно подходить к выбору оптимальных схем лечения с наименьшим риском для пациентов.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, медикаментозное лечение, побочное действие антиглаукомных препаратов

Поступила в редакцию 19.05.2020 г. Принята к печати 16.06.2020 г.

Для цитирования: Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10

Для корреспонденции: Онуфрийчук Олег Николаевич – канд. мед. наук, врач НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера (196603, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, 64–68), ORCID: 0000-0001-6841-3547; e-mail: oon@inbox.ru

The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients

O.N. Onufriichuk¹, I.R. Gazizova², A.V. Kuroyedov^{3, 4}, A.V. Seleznev⁵

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ³ Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ⁵ State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Summary: Today, glaucoma is considered to be the most common cause of irreversible blindness. The treatment of this disease is aimed at reducing intraocular tension in order to slow down the deterioration of visual functions and to maintain acceptable quality of life. Most ophthalmologists prefer local medicamentous therapy. Despite a significant expansion of the range of antihypertensive medicines, a significant increase in the hypotensive effect is not always achieved in each certain case, at the same time, at long-term (sometimes lifetime) treatment local and systemic adverse reactions arise and intensify. The findings of recent clinical trials presented in this overview demonstrate an adverse effect of active compounds, preservatives and additives of ophthalmic medicines not only on the eye surface but also on the structure of anterior and posterior eye segments. Taking into account possible side effects of each component of medicines used in glaucoma therapy, ophthalmologists will be able to reasonably approach the choice of optimal treatment regimens with the lowest risk for patients.

Keywords: primary open-angle glaucoma, medicamentous treatment, side effects of anti-glaucoma drugs

Received: 19 May 2020; Accepted: 16 June 2020

For citation: Onufriichuk ON, Gazizova IR, Kuroyedov AV, Seleznev AV. The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10

Corresponding author: Oleg N. Onufriichuk, MD, PhD, H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery (64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6841-3547; e-mail: oon@inbox.ru

Глаукома сегодня считается самой распространенной причиной необратимой слепоты. Лечение этого заболевания направлено на снижение уровня внутриглазного давления с целью замедления ухудшения зрительных функций и сохранения приемлемого качества жизни. При этом большинство офтальмологов отдают предпочтение местной медикаментозной терапии. Несмотря на значительное расширение арсенала гипотензивных препаратов существенного прироста гипотензивного эффекта в каждом конкретном случае добиться удается далеко не всегда, в то же время при длительном (порой пожизненном) лечении возникают и усиливаются местные и системные нежелательные реакции.

В производстве препаратов для лечения глаукомы используют активные субстанции, вспомогательные вещества и консерванты [1, 2]. Каждый из этих компонентов может оказывать влияние на поверхность глаза и глазное яблоко в целом, при этом лечебное действие нередко сопровождается нежелательными эффектами. Так, хорошо известен токсический эффект, оказываемый консервантами на роговичный эпителий [2]. В то же время воздействие вспомогательных веществ и активных основных субстанций глазных капель изучено мало [3, 4]. Например, в состав этих лекарственных средств, в том числе выпускаемых без консервантов, для лучшей растворимости основной субстанции добавляют макроглицерол гидроксистеарат 40, который может вызывать повреждение и воспаление клеток роговицы и задерживать заживление ее дефектов [5, 6]. Кроме того, некоторые химические соединения могут влиять на зрительные функции и рефракцию, а также оказывать системное действие. Однако, стоит отметить, что уже до начала лечения при впервые выявленной первичной открытоугольной глаукоме наблюдают снижение образования слезы, сокращение времени разрыва слезной пленки, функциональную несостоятельность слезной жидкости и изменение структуры тканей поверхности глаза [7].

Патогенетические основы побочного действия активных веществ гипотензивных капель

Аналоги простагландинов, будучи пролекарствами и липофильными эфирами, гидролизуются эстеразами в роговице и склере и в виде кислот проникают во внутриглазную жидкость, радужку и цилиарное тело, где взаимодействуют с разными типами рецепторов [8, 9]. Данные о механизмах местных побочных реакций на простагландины противоречивы. По мнению ряда исследователей, в основе провоспалительного и проапоптотического действия латанопроста лежит экспрессия матричных металлопротеиназ, снижение экспрессии белка плотных контактов и окклюдина в роговичном эпителии, активация киназы P38 и транскрипционного фактора NF- κ B, продукция фактора некроза опухоли и интерлейкина, увеличение инфильтрации Т-клетками CD4⁺. Кроме того, продукция гамма-интерферона и интерлейкина-17A, снижение выработки

интерлейкина-13 в конъюнктиве вызывали подобное синдрому сухого глаза воспалительное повреждение глазной поверхности в эксперименте: уменьшалась продукция слезы, в конъюнктиве снижалось число бокаловидных клеток, нарушалась проницаемость эпителиального барьера роговицы и увеличивалась интенсивность апоптоза [10]. По другим данным, латанопрост не влияет на уровень интерлейкинов, факторов роста фибробластов и тромбоцитов, фактора некроза опухоли и, таким образом, не оказывает значимого воздействия на глазную поверхность [11]. Еще один представитель этого класса препаратов – тафлупрост, как было продемонстрировано, улучшает барьерную функцию эпителия роговицы и не влияет на митохондриальную метаболическую активность, секрецию интерлейкина эпителием роговицы, концентрацию маркеров воспаления и апоптоза, культуру меланоцитов и морфологию роговицы [5, 8, 12, 13]. Однако через три года его применения увеличиваются рефлексивность стромы и суббазальная извитость нервов, базальная плотность эпителиальных клеток и уменьшается количество суббазальных нервов [14]. В культуре стромальных донорских клеток конъюнктивы *in vitro* тафлупрост оказался наиболее щадящим и наименее цитотоксичным для поверхности глаза препаратом, чем биматопрост, травопрост и, особенно, латанопрост [15].

Ингибиторы карбоангидразы бринзоламид и дорзоламид и β -адреноблокаторы бетаксолол и тимолол оказывают антитромбоцитарный эффект и ингибируют агрегацию тромбоцитов, в отличие от α_2 -адреномиметиков (бримонидин), не обладающих таким действием [16]. Фармакологический эффект дорзоламида обратно пропорционален центральной толщине роговицы [17]. Также подтверждена центральная буферная роль карбоангидраз в транспорте ионов через эндотелий роговицы [18]. При этом сосудорасширяющий и расслабляющий эффекты дорзоламида на цилиарных артериях обусловлены ингибированием активности кальциевых каналов [19]. «Одноклассник» дорзоламида бринзоламид не влияет на плотность, размер и «процент шестигранности» эндотелиальных клеток роговицы, но оказывает токсическое действие на ее эпителий, снижая жизнеспособность клеток и вызывая гибель 60 % их культуры *in vitro* через четыре часа вследствие активирования стресса эндоплазматического ретикулума и индукции апоптоза [20].

Неселективные β -адреноблокаторы оказывают токсическое действие на роговицу, ингибируют пролиферацию ее эпителия, снижают плотность бокаловидных клеток [4, 21, 22]. Данные импрессионной цитологии верхней бульбарной конъюнктивы подтверждают наличие плоскоклеточной метаплазии и увеличение ее выраженности со временем. Так, количество бокаловидных клеток конъюнктивы при использовании тимолола через три месяца уменьшается, а через шесть месяцев становится значимо

меньше, чем при использовании латанопроста с консервантами, а через год – чем при применении биматопроста, латанопроста, травопроста и бримонидина с консервантами [23].

Бримонидин, преимущественно распространяющийся увеосклеральным путем, сохраняет высокую жизнеспособность эпителиального слоя роговицы, морфологию клеток и микроворсинок, но снижает его барьерную функцию, расширяет межклеточное расстояние, способствует отложению депозитов гликогена и мукополисахаридов [24]. Он также уменьшает содержание индуцированного трансформирующего фактора роста β_1 и угнетает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса фибробластами теноновой капсулы, способствует поддержанию нормальной веретенообразной морфологии фибробластов [25]. Кроме того, этот фактор роста блокирует адренергическую нейротрансмиссию и простагландин-индуцированную опалесценцию водянистой влаги в 57 % случаев и открывает гематофтальмический барьер и барьер «влага–стекловидное тело» в обоих глазах [26].

Переносимость антиглаукомной терапии и побочные эффекты активных веществ гипотензивных капель

Частота побочных эффектов при использовании биматопроста без консерванта составляет 5,7 %, и лишь 3,5 % пациентов отказываются от этого препарата из-за плохой переносимости [27]. Среднее количество симптомов на фоне применения латанопроста в течение трех месяцев составляет всего 0,2 случая, при этом частота неблагоприятных явлений доходит до 12 %, а отказываются от лечения из-за непереносимости этого препарата лишь 0,5 % больных [28]. Удовлетворенность пациентов латанопростом составляет 96,1 %, в то время как тафлупростом – 72 %, показатели удовлетворенности травопростом и биматопростом несколько выше [29, 30]. Стоит отметить, что при использовании тафлупроста без консервантов в течение шести месяцев W.G. El Hajj Moussa et al. [31] не отмечали тяжелых побочных эффектов в виде острой аллергии или ангиоэдемы. Кроме аналогов простагландинов, хороший профиль безопасности демонстрируют бетаксолол, бринзоламид и бримонидин, несмотря на относительно высокий уровень глазной аллергии при использовании последнего [32–34].

Неприятные ощущения в глазу в виде боли, чувства инородного тела, жжения, покалывания и сухости при использовании гипотензивных препаратов нередки. Так, относительно высокий уровень глазного дискомфорта и раздражения (4 %) вызывает бримонидин [35, 36]. Применение латанопроста может индуцировать боль в 2 %, ощущение инородного тела и сухости – в 0,6 %, раздражение, жжение и рези – в 0,3 % случаев [28]. При этом на фоне инстилляций на боль и дискомфорт жалуются 4,6 % пациентов [28, 29]. В свою очередь биматопрост без консервантов сравнительно редко вызывает подобные ощущения (0,8–1,7 %), еще реже это происходит на фоне применения тафлупроста [27,

30]. Зрительные симптомы, такие как затуманивание зрения, беспокоят 0,6–2,3 % пациентов, применяющих латанопрост [28, 29]. В то же время при использовании бримонидина это бывает значительно реже и даже возможно улучшение ночного зрения [30].

Простагландины ингибируют адипогенез и уменьшают объем орбитальной клетчатки, что в среднем у 24 % больных ведет к орбитопатии и углублению борозды верхнего века в 50 % при использовании биматопроста, в 28 % – травопроста, в 17 % – латанопроста и лишь в 6 % – тафлупроста [37, 38]. Подобные изменения на фоне применения тафлупроста без консервантов, как и бримонидина, не развиваются [39, 40]. Эритема век и блефарит чаще (20 %) встречаются на фоне использования бримонидина и значимо реже (1–7 %) – на фоне применения аналогов простагландинов [41]. При использовании дорзоламида могут развиваться отек и аллергический контактный дерматит век [42]. Исследования показали, что к единственным представителям аналогов простагландинов, не вызывающим изменений ресниц, относится тафлупрост без консервантов [31].

Гиперемия глаза – обычная реакция на аналоги простагландинов [40], однако, в ряде случаев она может отсутствовать [3]. Частота гиперемии при использовании биматопроста без консервантов составляет 1,4 %, латанопроста – 1,3 % [27–29]. С помощью фотофиксации было продемонстрировано уменьшение гиперемии конъюнктивы при переходе с биматопроста на травопрост, латанопрост или тафлупрост [40]. Стоит отметить, что при длительном использовании этих препаратов частота гиперемии увеличивается. Так, через шесть месяцев у пациентов, применяющих биматопрост, латанопрост и травопрост с консервантами гиперемия той или иной степени выраженности была выявлена в 75, 71 и 50 % случаев, соответственно [31]. Также относительно высокий уровень гиперемии пальпебральной и бульбарной конъюнктивы демонстрирует бримонидин [33, 35, 43].

Ощущение слезостояния, слезотечение или сухость глаза отмечаются при использовании любых антиглаукомных средств. Так, на фоне терапии бримонидином и латанопростом возникают ретенционные слезотечения, аналоги простагландинов, простамидами, α_2 -адреномиметики, β -адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы вызывают симптомы сухости [44]. Кроме того, аналоги простагландинов и β -адреноблокаторы нарушают стабильность слезной пленки и снижают слезопродукцию. Травопрост влияет на эти параметры в меньшей степени, чем биматопрост [45], а терапия тафлупростом, напротив, через три месяца приводит к увеличению времени разрыва слезной пленки [36–38, 46–48]. Минимальное действие на стабильность слезы и слезопродукцию оказывает латанопрост – время разрыва слезной пленки сохраняется у всех пациентов на уровне 10 с и более, а высота слезного мениска остается неизменной в течение года [29, 49]. Время разрыва слезной пленки на фоне

применения бетаксолола составляет $9,8 \pm 0,8$ с, при использовании тимолола без консервантов оно снижается сильнее, а результаты теста Ширмера становятся хуже, чем на фоне применения латанопроста, травопроста, биматопроста и бримонидина с консервантами [32]. Следует отметить, что через три месяца эти различия исчезают, а через шесть и двенадцать месяцев картина на препаратах с консервантами становится значительно хуже [13, 23].

При терапии бримонидином описано развитие гранулематозного конъюнктивита и кровоизлияний в конъюнктиву [44, 50]. Фолликулярный конъюнктивит считается частой реакцией на простагландины, ингибиторы карбоангидразы, α_2 -адреномиметики. Частота его развития через шесть месяцев при терапии тафлупростом составляет 56 %, биматопростом – 25 %, травопростом – 4 % [31]. Тяжелый фолликулярный конъюнктивит на бринзоламид может развиваться даже через 1,5 года [51]. Аллергический конъюнктивит, иногда выраженный – обычный побочный эффект бримонидина, но возможен на биматопрост, тафлупрост и латанопрост [28, 43, 44]. При окрашивании витальными красителями наихудшие результаты демонстрируются на шестой и двенадцатый месяцы применения аналогов простагландинов и β -адреноблокаторов с консервантами, наилучшие – при использовании тафлупроста без консервантов [36–38, 45]. Обратимую гиперпигментацию конъюнктивы у лимба отмечают при терапии тафлупростом и травопростом [44, 52]. На фоне лечения бримонидином описаны аллергический лимбальный кератоконъюнктивит и похожие на лимбальную форму весеннего кератоконъюнктивита дискретные неокрашивающиеся лимбальные инфильтраты роговицы [35].

Роговица обычно поражается вместе с конъюнктивой. Ее тяжелые изменения в эксперименте на собаках зафиксированы на фоне применения ингибиторов карбоангидразы. У животных возникал отсроченный невосприимчивый к противовоспалительным препаратам тяжелый язвенный перилимбальный или диффузный кератит с выраженной васкуляризацией. При этом гистологически и иммуногистохимически определялись два типа воспалительных инфильтратов с преобладанием Т-клеток и нейтрофилов в эпителии и плазматических клеток в передних слоях стромы с сильной положительной иммунореактивностью этих клеток на иммуноглобулин G [53]. У человека такие выраженные изменения не развиваются, но поверхностный кератит на фоне использования аналогов простагландинов, простаமிдов, α_2 -адреномиметиков и β -адреноблокаторов встречается часто [23, 42]. Окрашивание роговицы при терапии латанопростом выявляется лишь в 0,6 % наблюдений [28]. Тафлупрост подобные изменения не вызывает, либо они незначительно выражены и встречаются очень редко [5, 13, 30, 56].

Диффузные точечные эрозии эпителия роговицы могут быть вызваны бримонидином, бетаксололом и тимололом [32, 35]. Значимый точечный кератит

на бримонидин не развивается, но иногда возможна инфильтрация и неоваскуляризация роговицы, которая после отмены препарата подвергается обратному развитию, редко с остаточным полупрозрачным помутнением [36, 43]. Поверхностный кератит через шесть месяцев применения редко (3,8 %) развивается на травопрост с консервантами и часто (33 %) – на тафлупрост без консервантов [31].

Снижение чувствительности роговицы отмечено при использовании β -адреноблокаторов. Стоит отметить, что применение фосфатсодержащих глазных капель на фоне повреждения роговицы биматопростом и тафлупростом может привести к ее кальцификации [44]. Описана вирусная реактивация в виде герпетического кератита на фоне терапии латанопростом и травопростом [44], но такие случаи на тафлупрост без консервантов при 6-месячном наблюдении не зафиксированы [31]. Простагландины даже при длительном лечении не влияют на центральную толщину роговицы и плотность эндотелиальных клеток [3].

Важное значение имеет влияние антиглаукомной терапии на состояние зрачка. Так, возможен незначительный миоз на фоне применения ингибиторов карбоангидразы и α_2 -адреномиметиков. Сужение зрачка, индуцированное дорзоламидом, не превышает 0,2 мм [54]. При использовании бримонидина миоз может отсутствовать или быть незначительным, но усиливаться в скопомических условиях вследствие подавления активности симпатической нервной системы, при этом скорость сужения через 1–6 часов может увеличиваться [55]. Влияние такого миоза на рефракцию и остроту зрения незначительно [56].

α_2 -адреномиметики, аналоги простагландинов и простамиды и ингибиторы карбоангидразы могут вызывать воспаление сосудистой оболочки разной выраженности: от опалесценции и клеточной реакции влаги передней камеры (тафлупрост, травопрост) до ирита, иридоциклита (дорзоламид) и увеита (латанопрост, тафлупрост, травопрост, биматопрост) [44]. Наиболее тяжело протекает бримонидин-индуцированный передний гипертензивный гранулематозный увеит, характеризующийся отсроченным началом: (от семи дней до пяти лет, в среднем – через 20 месяцев), связью с артефакцией (84 %) и гранулематозными преципитатами роговицы, разрешением без кортикостероидов после отмены препарата (58 %), сочетанием с гранулематозным конъюнктивитом (53 %) [57]. Гранулематозный увеит отличается рецидивирующим течением, длительным (от 12 до 52 месяцев) безрецидивным периодом после отмены препарата, интервалом между глазами – до года в 5 % случаев [50].

Из характерных нежелательных явлений, возникающих на фоне применения аналогов простагландинов, следует отметить усиление пигментации радужки. Также возможно развитие дисперсии пигмента в передней камере при использовании травопроста, эффект которого при 6-месячном наблюдении может варьировать от отсутствия пигментации до гиперпигментации [31, 44].

При переходе к хирургическому лечению глаукомы необходимо помнить о том, что терапия дорзоламидом может способствовать развитию отслойки сосудистой оболочки глаза после трабекулэктомии [44]. Развитие катаракты или усиление имеющихся помутнений описаны при терапии тафлупростом, травопростом и бримонидином. Осложнениями местной гипотензивной терапии в заднем сегменте глаза могут быть плавающие помутнения, отслойка стекловидного тела и кровоизлияния в него (бримонидин), ретинальные и преретинальные кровоизлияния при диабетической ретинопатии (латанопрост), макулярный отек (латанопрост и травопрост), эмболия артерий сетчатки и экссудативная отслойка сетчатки (латанопрост), кистовидный макулярный отек (биматопрост) [44].

Заключение

Активные соединения, консерванты и вспомогательные вещества офтальмологических лекарственных препаратов оказывают негативное влияние на поверхность глаза. Знание особенностей побочного действия каждого из компонентов препаратов, используемых в терапии глаукомы, особенно топических эффектов их основных действующих веществ имеет большое практическое значение для офтальмологов, способствует выбору наиболее эффективных схем лечения с наименьшим риском для пациентов.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018 г.) «Об обращении лекарственных средств». [Federalnyi zakon ot 12.04.2010 No. 61-FZ (red. ot 27.12.2018) "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" (In Russ).]
2. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;14(2):97–108. [Petrov SYu, Safonova DM. Ophthalmic preservatives: From benzalkonium chloride to polyquaternium. Literature review. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2014;14(2):97–108 (In Russ).]
3. Trzecińska A, Paterno JJ, Toropainen E, Koskela A, Podracka L., Korhonen E, et al. Long-term topical application of preservative-free prostaglandin analogues evokes macrophage infiltration in the ocular adnexa. *Eur J Pharmacol*. 2016;788:12–20.
4. Lee S, Kim MK, Choi HJ, Wee WR, Kim DM. Comparative cross-sectional analysis of the effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Adv Therapy*. 2013;30(4):420–9.
5. Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, Sinha D, Wylegala D, Kaarniranta K. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. *J Biochem Pharmacol Res*. 2014;2(4):175–84.
6. Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. *J Glaucoma*. 2016;25(1):122–7.
7. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В. Изменения передней поверхности глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(1):4–7. [Aleksseev IB, Melnikova NV. Changes of the anterior surface of the eye in primary open angle glaucoma. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2013;6(1):4–7 (In Russ).]
8. Петров С.Ю. Тафлупрост – новый аналог простагландина F2α. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(5):85–95. [Petrov SYu. Tafluprost – a novel prostaglandin F2α analogue. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(5):85–95 (In Russ).]
9. Klimko PG, Sharif NA. Discovery, characterization and clinical utility of prostaglandin agonists for the treatment of glaucoma. *Br J Pharmacol*. 2018;176(8):1051–8.
10. Yang Y, Huang C, Lin X, Wu Y, Ouyang W, Tang L, et al. 0.005 % preservative-free Latanoprost induces dry eye-like ocular surface damage via promotion of inflammation in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(8):3375–84.
11. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, Santiago JL, Moreno-Montañes J, Arriola-Villalobos P, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved Latanoprost. *Ocul Surf*. 2017;15(4):723–9.
12. Tokuda N, Kitaoka Y, Matsuzawa A, Tsukamoto A, Sase K, Sakae S, Takagi H. Changes in ocular surface characteristics after switching from Benzalkonium chloride-preserved Latanoprost to preservative-free Tafluprost or Benzalkonium chloride-preserved Tafluprost. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3540749. doi: 10.1155/2017/3540749
13. Kim JH, Kim EJ, Kim YH, Kim YI, Lee SH, Jung JC, et al. In vivo effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs: Mouse ocular surface study. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(4):270–9.
14. Rolle T, Spinetta R, Nuzzi R. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015 % vs Timolol 0.1 % preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: A cross sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):136. doi: 10.1186/s12886-017-0534-z
15. Pérez-Roca F, Rodrigo-Morales E, Garzón I, Oliveira AC, Martín-Piedra MÁ, Carriel V, et al. Effects of four formulations of prostaglandin analogs on eye surface cells. A comparative study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129419. doi: 10.1371/journal.pone.0129419
16. Moschos MM, Moustafa GA, Papakonstantinou VD, Tsatsos M, Laios K, Antonopoulou S. Anti-platelet effects of anti-glaucomatous eye drops: An in vitro study on human platelets. *Drug Des Dev Ther*. 2017;11:1267–72.
17. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Galli F, Poli D, Rulli E, et al. The Glaucoma Italian Pediatric Study (GIPSy): 3-year results. *J Glaucoma*. 2018;27(10):856–63.
18. Malikowski TM, Bosch JB, Min S, Duffey ME, Patel SP. Carbonic anhydrase inhibitors in corneal endothelial transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2652–8.
19. Dong Y, Sawada Y, Cui J, Hayakawa M, Ogino D, Ishikawa M, Yoshitomi T. Dorzolamide-induced relaxation of isolated rabbit ciliary arteries mediated by inhibition of extracellular calcium influx. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(2):103–10.
20. Nakano T, Inoue R, Kimura T, Suzumura H, Tanino T, Yamazaki Y, et al. Effects of Brinzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, on corneal endothelial cells. *Adv Ther*. 2016;33(8):1452–9.
21. Shimazaki J, Hanada K, Yagi Y, Yamagami J, Ishioka M, Shimmura S, Tsubota K. Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eyedrops: prospective, randomised study for the comparison of 0.5 % timolol v 0.12 % unoprostone. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(11):1250–4.
22. Inoue K, Okugawa K, Kato S, Inoue Y, Tomita G, Oshika T, Amano S. Ocular factors relevant to antiglaucomatous eye drop-related keratoepitheliopathy. *J Glaucoma*. 2003;12(6):480–5.
23. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcayus OO. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: A prospective study. *J Ophthalmol*. 2014;460483. doi: 10.1155/2014/460483
24. Li N, Shi HM, Cong L, Lu ZZ, Ye W, Zhang YY. Outflow facility efficacy of five drugs in enucleated porcine eyes by a method of constant-pressure perfusion. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7184–91.

25. Hong S, Han SH, Kim CY, Kim KY, Song YK, Seong GJ. Brimonidine reduces TGF-beta-induced extracellular matrix synthesis in human Tenon's fibroblasts. *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):54. doi: 10.1186/s12886-015-0045-8
26. Ho LC, Conner IP, Do CW, Kim SG, Wu EX, Wollstein G, et al. In vivo assessment of aqueous humor dynamics upon chronic ocular hypertension and hypotensive drug treatment using gadolinium-enhanced MRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3747–57.
27. Pillunat LE, Eschstruth P, Häsemeyer S, Thelen U, Foja C., Leback R, Pfennigsdorf S. Preservative-free bimatoprost 0.03 % in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1759–65.
28. Clinical Review Report: Preservative-free latanoprost 50 µg/mL ophthalmic solution (Monoprost): (Laboratoires Théa): Indication: Reduction of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 May. CADTH Common Drug Reviews.
29. Economou MA, Laukeland HK, Grabska-Liberek I, Rouland JF. Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real-life FREE study. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:2399–407.
30. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, Astakhov Y, Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: A meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:445–54.
31. El Hajj Moussa WG, Farhat RG, Nehme JC, Sahyoun MA, Schakal AR, Jalkh AE, et al. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, and Tafluprost in glaucoma patients. *J Ophthalmol.* 2018;1319628. doi: 10.1155/2018/1319628
32. Онищенко А.Л., Димаксян М.В., Колбаско А.В., Жилина Н.М. Лечение первичной открытоугольной глаукомы бетаксололом без консерванта: оценка гипотензивного эффекта и глазной поверхности. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(2):76–80. [Onishchenko AL, Dimaksian MV, Kolbasko AV, Zhilina NM. Preservative-free betaxolol for POAG patients: Evaluation of hypotensive effect and ocular surface safety. *Vestnik oftalmologii.* 2015;131(2):76–80 (in Russ).]
33. Lusthaus JA, Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension; a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(9):1071–8.
34. Ackerman SL, Torkildsen GL, McLaurin E, Vittitow JL. Low-dose brimonidine for relief of ocular redness: integrated analysis of four clinical trials. *Clin Exp Optom.* 2018. doi: 10.1111/cxo.12846
35. Shah AA, Modi Y, Thomas B, Wellik SR, Galor A. Brimonidine allergy presenting as vernal-like keratoconjunctivitis. *J Glaucoma.* 2015;24(1):89–91.
36. Tsumura T, Yoshikawa K, Kimura T, Suzumura H, Kawashima M, Nanno M, et al. The efficacy and safety of add-on 0.1 % brimonidine tartrate preserved with sodium chlorite in on-treatment Japanese normal-tension glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1681–7.
37. Taketani Y, Yamagishi R, Fujishiro T, Igarashi M, Sakata R, Aihara M. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1269–76.
38. Miki T, Naito T, Fujiwara M, Araki R, Kiyoi R, Shiode Y, et al. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181550. doi: 10.1371/journal.pone.0181550
39. Mendonça TB, Lummertz AP, Bocaccio FJ, Procianny F. Effect of low-concentration, nonmydriatic selective alpha-adrenergic agonist eyedrops on upper eyelid position. *Dermatol Surg.* 2017;43(2):270–4.
40. Yanagi M, Kiuchi Y, Yuasa Y, Yoneda T, Sumi T, Hoshikawa Y, et al. Association between glaucoma eye drops and hyperemia. *Jpn J Ophthalmol.* 2016;60(2):72–7.
41. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, Detmar M, Schäfer G, Holmes A, Di Nardo A. Multidisciplinary consideration of potential pathophysiologic mechanisms of paradoxical erythema with topical Brimonidine therapy. *Adv Ther.* 2016;33(11):1885–95.
42. Lee SJ, Kim M. Allergic contact dermatitis caused by dorzolamide eyedrops. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:575–7.
43. Maruyama Y, Ikeda Y, Yokoi N, Mori K, Kato H, Ueno M, et al. Severe corneal disorders developed after brimonidine tartrate ophthalmic solution use. *Cornea.* 2017;36(12):1567–9.
44. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Encyclopedia of medicines and pharmaceutical products (In Russ).] URL: <https://www.rlsnet.ru> (Accessed: 3 February 2020).
45. Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmol.* 2008;115(1):109–15.
46. Lee W, Lee S, Bae H, Kim CY, Seong GJ. Efficacy and tolerability of preservative-free 0.0015 % tafluprost in glaucoma patients: a prospective crossover study. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):61. doi: 10.1186/s12886-017-0453-z
47. Hommer A, Schmidl D, Kromus M, Bata AM, Fondi K, Werkmeister RM, et al. Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(4):385–92.
48. Konstas AG, Boboridis KG, Kapis P, Marinopoulos K, Voudouragaki IC, Panayiotou D, et al. 24-hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free Dorzolamide/Timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved Latanoprost monotherapy. *Adv Ther.* 2017;34(1):221–35.
49. El Ameen A, Vandermeer G, Khanna RK, Pisella PJ. Objective ocular surface tolerance in patients with glaucoma treated with topical preserved or unpreserved prostaglandin analogues. *Eur J Ophthalmol.* 2018. doi: 10.1177/1120672118805877
50. Beltz J, Zamir E. Brimonidine induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):128–33.
51. Young JW, Clements JL, Morrison JC, Takusagawa HL. Brinzolamide-induced follicular conjunctivitis. *J Glaucoma.* 2018;27(11):e183–4. doi: 10.1097/ijg.0000000000001063
52. Choi DY, Chang RT, Yegnashankaran K, Friedman NJ. Reversible conjunctival pigmentation associated with prostaglandin use. *J Glaucoma.* 2016;25(1):e56–7. doi: 10.1097/ijg.0000000000000255
53. Beckwith-Cohen B, Bentley E, Gasper DJ, McLellan GJ, Dubielzig RR. Keratitis in six dogs after topical treatment with carbonic anhydrase inhibitors for glaucoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;247(12):1419–26.
54. Ba-Ali S, Sander B, Brøndsted AE, Lund-Andersen H. Effect of topical anti-glaucoma medications on late pupillary light reflex, as evaluated by pupillometry. *Front Neurol.* 2015;6:93. doi: 10.3389/fneur.2015.00093
55. Von Zup M, Lassaline M, Kass PH, Miller PE, Thomasy SM. Effects of 0.2 % brimonidine and 0.2 % brimonidine-0.5 % timolol on intraocular pressure and pupil size in normal equine eyes. *Equine Vet J.* 2017;49(6):810–4.
56. Kato COS., Shimizu K, Kamiya K, Ishikawa H, Igarashi A. Effects of brimonidine tartrate 0.1 % ophthalmic solution on the pupil, refraction, and light reflex. *Sci Rep.* 2018;8(1):9003. doi: 10.1038/s41598-018-27436-8
57. Comet A, Donnadieu B, Courjaret JC, Gascon P, Denis D, Matonti F. Brimonidine and acute anterior granulomatous uveitis: A case report and literature review. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(4):e127–9. doi: 10.1016/j.jfo.2016.01.016

УДК 616.151.514-085.273.52

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-11-18

Принципы клинических исследований препаратов фактора свертывания крови IX

Ж.И. Авдеева, А.А. Солдатов, В.П. Бондарев, В.А. Меркулов

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия Федерация

Обзор материалов, касающихся научных принципов, лежащих в основе клинических исследований лекарственных препаратов фактора свертывания крови IX, полученных с использованием технологии рекомбинантных ДНК или из плазмы крови доноров. Наследственный дефицит функционально активного фактора свертывания крови IX или низкий уровень его синтеза приводят к развитию гемофилии В. Больным гемофилией требуется постоянная заместительная терапия препаратами фактора IX. Достижения в области генно-инженерных технологий, а также совершенствование процесса производства биологических препаратов позволяет разрабатывать современные высокоэффективные лекарственные средства, которые успешно применяются для лечения пациентов с гемофилией. Регистрация вновь разработанных препаратов и лекарственных средств, произведенных по измененной технологии, предусматривает проведение клинических исследований. Принципы этих исследований регламентируются положениями регулярно обновляющихся нормативных документов. Соблюдение отечественных и международных рекомендаций, определяющих условия клинических испытаний лекарственных средств, позволяет гарантировать их безопасность и способствует разработке препаратов, обеспечивающих качественное лечение пациентов с гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия, дети, заместительная терапия, фактор IX, клинические исследования

Поступила в редакцию 04.06.2020 г. Принята к печати 03.07.2020 г.

Для цитирования: Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Бондарев В.П., Меркулов В.А. Принципы клинических исследований препаратов фактора свертывания крови IX. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:11–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-11-18

Для корреспонденции: Авдеева Жанна Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, главный эксперт центра экспертизы и контроля НЦЭСМП (121002, г. Москва, ул. Сивцев Вражек, 41), ORCID: 0000-0002-9377-1378; e-mail: avd-cytok@yandex.ru

Principles for clinical trials of coagulation factor IX products

Zh.I. Avdeeva, A.A. Soldatov, V.P. Bondarev, V.A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Summary: Review of materials related to scientific principles underlying clinical trials of coagulation factor IX medications obtained using recombinant DNA technique or from donors' blood plasma. Inherited deficiency of functional active coagulation factor IX or a low level of its synthesis lead to the development of hemophilia B. Patients with hemophilia require a continuous replacement therapy with factor IX medications. Achievements in the area of genetically engineering technologies as well as improvement of production process of biological products allow developing modern highly efficient medications which are successfully used to treat patients with hemophilia. Registration of newly developed medications and medications produced according to the modified technology requires clinical trials. Principles of these trials are regulated by the clauses of regularly updated regulatory documents. Compliance with national and international guidelines determining the conditions for clinical trials of medications allows us to guarantee their safety and promotes the development of medications efficient to treat patients with hemophilia.

Keywords: hemophilia, children, replacement therapy, factor IX, clinical trials

Received: 4 June 2020; Accepted: 3 July 2020

For citation: Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Bondarev VP, Merkulov VA. Principles for clinical trials of coagulation factor IX products. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:11–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-11-18

Corresponding author: Zhanna I. Avdeeva, MD, PhD, professor, chief expert of the Center for Examination and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (41 Sivtsev Vrazhek St., Moscow, 121002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9377-1378; e-mail: avd-cytok@yandex.ru

Гемофилия относится к группе наследственных геморрагических коагулопатий, как правило, связанных с генетически детерминированным дефицитом активности факторов свертывания крови. Клиническим проявлением гемофилии служит склонность к спонтанным или вызванным травмой кровотечениям. Заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови – базовый вид лечения указан-

ной патологии, позволяющий не только сохранить трудоспособность пациента, но и обеспечивающий достойное качество жизни. Для эффективного лечения гемофилии разрабатываются новые лекарственные препараты, а также проводятся исследования по усовершенствованию технологии получения уже применяемых в клинической практике лекарств, что в ряде случаев требует проведения клинических ис-

следований. Дизайн этих исследований в указанных условиях будет различаться.

При разработке программ клинических исследований, необходимо учитывать проблемы, связанные с набором достаточного количества пациентов, поскольку гемофилия относится к орфанным заболеваниям. При этом оценка эффективности и безопасности лекарственных средств должна быть проверена на людях разных возрастных групп, как ранее леченных препаратами факторов свертывания крови, так и непринимавших их, а также пациентов с наличием антител-ингибиторов. Все это усложняет разработку программ исследования. Для обеспечения безопасности и эффективности практического использования препаратов необходимо следовать рекомендациям нормативных документов, регламентирующих условия проведения клинических испытаний. К базовым документам в этой отрасли относятся руководства Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), которые регулярно обновляются с учетом совершенствования технологии производства препаратов и накопления новых научных знаний [1, 2]. Отечественные рекомендации [3], включая разрабатываемые специалистами Евразийского экономического союза, гармонизированы с вышеуказанными документами. В данном обзоре отражены основные принципы разработки программ и проведения клинических исследований препаратов фактора свертывания крови IX, предназначенных для лечения гемофилии.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Гемофилия – наследственная патология, сцепленная с X-хромосомой. Заболевание обусловлено нарушением тромбопластинообразования за счет снижения или полного отсутствия синтеза коагулирующих факторов – VIII, IX или XI, что объясняется мутациями соответствующих генов. Гемофилия наследуется по рецессивному признаку, сцепленному с полом. Обычно мальчики, которые получают от матери патологически измененную X-хромосому, заболевают гемофилией. Однако гены факторов VIII и IX также склонны к изменениям, поэтому гемофилия в трети случаев становится результатом спонтанной мутации при отсутствии генетической предрасположенности к заболеванию [4, 5].

Гемофилия встречается приблизительно у одного из 10000 новорожденных. Согласно оценке, основанной на ежегодном глобальном опросе Всемирной федерации гемофилии, число пациентов с этим заболеванием в мире составляет приблизительно 400000 человек [6]. Подавляющее большинство больных – мужчины. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании генов от отца (больного гемофилией) и матери (носителя гена) или при мутации гена на одной хромосоме и отсутствии его активности – на другой (болезнь Шерешевского–Тёрнера и др.).

Клинические проявления гемофилии также могут встречаться у женщин с мутациями генов факторов свертывания крови IX или VIII.

Склонность больных гемофилией к спонтанным и индуцированным кровотечениям проявляется в виде гемартрозов конечностей, подкожных или внутримышечных гематом. Реже наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровоизлияния в брюшную полость и забрюшинные гематомы. Обильные кровотечения длительного характера могут быть спровоцированы серьезной травмой или хирургическим вмешательством. При неправильном или несвоевременном лечении возможны тяжелые последствия вплоть до летального исхода.

Тяжесть клинического течения гемофилии зависит от степени недостаточности коагуляционной активности плазменных факторов свертывания крови. В зависимости от клинических проявлений заболевания выделяют три формы. Тяжелая форма гемофилии (уровень активности факторов свертывания менее 1 %) характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом, появляющимся в раннем возрасте, начиная с первых дней и месяцев жизни. При умеренной и среднетяжелой формах (уровень активности факторов свертывания – 1–5 %) симптомы, как правило, развиваются в дошкольном возрасте. Легкая форма гемофилии (уровень активности факторов свертывания выше 5 %) характеризуется развитием симптоматики в школьном возрасте и кровотечениями, возникающими только после травм или медицинских вмешательств.

В зависимости от дефицита факторов свертывания крови выделяют три типа гемофилии. Тип А (классический) обусловлен дефицитом фактора свертывания VIII, при этом в крови больных этот фактор (антигемофильный глобулин А) отсутствует полностью или находится в функционально неполноценной форме. Такой тип гемофилии встречается в 85 % наблюдений. Гемофилия типа В (13 % наблюдений) вызывается недостаточной активностью фактора свертывания крови IX, гемофилия типа С (1–2 % наблюдений) – недостаточностью фактора свертывания крови XI (предшественника тромбопластина). Типы гемофилии имеют одинаковые клинические симптомы, но их диагностика, которая базируется лишь на результатах лабораторного исследования, важна для лечения.

Фактор свертывания крови IX (Кристмас-фактор, антигемофильный глобулин В) относится к 5-глобулинам и принимает активное участие в первой фазе плазменного гемостаза (протромбинообразование). На следующих этапах свертывания крови он не потребляется. Фактор IX образуется в печени, поэтому у больных гепатитами и циррозом печени, а также у лиц, принимающих производные дикумарина и индадиола, его содержание в крови снижается. Большинство кровотечений при острых заболеваниях печени связывают с недостатком именно этого

фактора. Приобретенный дефицит антигемофильного глобулина В обнаруживается не только при заболеваниях печени, но также при болезни Гоше и у пациентов с нефротическим синдромом. Выработка фактора IX регулируется геном в X-хромосоме, в локусе, отстоящем от локуса гена фактора VIII. Данный ген мутирует в 7–10 раз реже, чем ген фактора VIII. В связи с этим гемофилия В (врожденный недостаток фактора IX – болезнь Кристмаса) наблюдается значительно реже, чем гемофилия А [5].

Активность фактора IX в плазме крови в норме составляет 60–140 %. Минимальный гемостатический уровень этой активности для выполнения хирургических вмешательств – 20–25 %, при более низком содержании риск послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень фактора IX в крови для остановки кровотечения – 10–15 %, при более низкой его концентрации остановка кровотечения без введения этого фактора невозможна [7].

Препараты для лечения гемофилии

Основной вид лечения гемофилии – заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови, которые купируют развившиеся или предупреждают спонтанные кровотечения. Первым лекарственным средством для лечения гемофилии стал препарат фактора VIII, полученный из плазмы крови доноров и зарегистрированный в 1966 г. Позднее было установлено, что медикаменты из плазмы крови могут быть источником вирусов иммунодефицита человека, гепатита С и др. Для снижения риска инфицирования в производственный процесс были внедрены способы элиминации и инактивации вирусов.

Достижения в области биотехнологии позволили разрабатывать препараты факторов свертывания на основе рекомбинантных ДНК. В 1992 г. был зарегистрирован рекомбинантный препарат фактора VIII, в 1997 г. – фактора IX. Использование в клинической практике лекарств, созданных на основе рекомбинантных белков, исключает возможность инфицирования. Однако серьезной проблемой как рекомбинантных, так и полученных из плазмы препаратов, остается их «нежелательная иммуногенность». У пациентов могут формироваться антитела-ингибиторы, которые блокируют специфическую активность препаратов, что приводит к снижению их клинической эффективности и развитию побочных реакций.

Следует учитывать, что препараты фактора IX, полученные из плазмы, могут содержать другие факторы, участвующие в коагуляции (II, VII и X), в связи с чем их применение ассоциируется с риском тромбоза. Соблюдение правил надлежащей производственной практики в процессе производства препаратов факторов свертывания крови обеспечивают отсутствие в них тромбогенных примесей и изменений иммуногенных свойств.

Вирусная безопасность биотехнологических лекарственных средств обеспечивается включением в производственный процесс эффективных стадий инактивации и/или элиминации вирусов [8–11]. Вирусная безопасность препаратов, получаемых из плазмы крови человека, включая препараты фактора IX, обеспечивается также путем отбора доноров, тестирования индивидуальных донаций и пулов плазмы крови на содержание маркеров известных вирусных инфекций. В целом совершенствование технологии производства препаратов из крови доноров обеспечивает их безопасность. С конца 1980-х годов случаев инфицирования пациентов после введения препаратов факторов свертывания крови плазменного происхождения в мире не зафиксировано. Исследования по разработке новых лекарственных средств из этой группы и совершенствование технологии их производства продолжают [12, 13]. Идут также исследования по улучшению способов лечения пациентов с гемофилией.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ IX

Клинические исследования безопасности и эффективности лекарственных средств проводятся в двух случаях: при разработке нового (оригинального, референтного) препарата и при внесении существенных изменений в процесс производства препарата, имеющего опыт клинического применения, например, при введении дополнительных стадий инактивации и/или элиминации вирусов, новых способов очистки белка и др.

Дизайн клинических исследований по оценке эффективности и безопасности новых препаратов отличается от исследований по сопоставимости лекарственных средств, полученных до и после внесения изменений в процесс производства. Также дизайн исследований зависит от особенностей характеристик препаратов и источника их получения (например, лекарства на основе человеческих плазменных коагуляционных факторов или полученные по технологии рекомбинантных ДНК). Результаты клинических исследований до регистрации должны быть подтверждены в последующих пострегистрационных испытаниях, позволяющих получить дополнительную информацию по эффективности и безопасности лекарственного средства [1, 2].

Общие принципы клинических исследований

Клинические исследования выполняются в соответствии с рекомендациями, изложенными в отечественных и международных руководствах по принципам проведения клинических исследований и надлежащей клинической практике [14–19]. При клинических испытаниях препаратов на основе фактора IX (рекомбинантных и из плазмы крови) и изначальном изучении их фармакокинетики (ФК) оценивают

следующие показатели: восстановление активности, период полувыведения и клиренс, которые считаются наиболее важными суррогатными конечными точками.

Следует учитывать, что ФК препаратов фактора IX, рекомбинантного и полученного из плазмы крови, отличается. При сравнительных исследованиях этих параметров группой Genetics Institute, Inc. было показано, что периоды полувыведения этих лекарственных средств практически идентичны, тогда как показатели восстановления активности *in vivo* статистически значимо различаются. Объяснением более низкого уровня восстановления *in vivo* рекомбинантного фактора IX служит отсутствие фосфорилирования остатка Ser158 и низкий уровень сульфатирования Tyr155 [20]. Установлено, что инфузия препарата рекомбинантного фактора IX, обогащенного сульфатированной формой, приводит к увеличению уровня его восстановления *in vivo*. Отмечено, что в составе активационного пептида сульфатированный Tyr155 и фосфорилированный остаток Ser158 расположены в непосредственной близости друг от друга и от олигосахаридной группы, связанной с остатком Asn157. Указанная локализация создает определенные трудности в попытках разделения фосфорилированной и сульфатированной форм препарата для изменения его фармакологических свойств.

При исследованиях ФК рекомендуется применять один метод оценки содержания фактора IX в препарате и постинфузионных образцах плазмы крови пациента, поскольку в зависимости от используемого метода, реагентов и стандартных образцов полученные оценки могут значительно отличаться и влиять на результаты мониторинга. Оптимальным считается проведение анализов в центральной лаборатории, что снижает вариабельность результатов. Образцы проб всех, включенных в клиническое исследование пациентов, полученные до лечения и в процессе испытаний, должны храниться при температуре -70°C для того, чтобы при необходимости можно было провести повторное тестирование.

Во время клинических исследований у всех пациентов, принимающих препараты фактора IX, должны оцениваться параметры безопасности, включая иммуногенность и частоту побочных реакций, а также влияние препарата на жизненно важные показатели. При исследованиях новых препаратов фактора IX для оценки риска тромбоэмболических осложнений определяют маркеры активации коагуляции (фрагменты протромбина 1+2, комплексов «тромбин–анти тромбин» и D-димера).

Нежелательная иммуногенность препаратов

Вопросы, касающиеся проявлений иммуногенного потенциала препаратов фактора IX, требуют особого внимания, поскольку выработка специфических антител, которые нейтрализуют факторы свертывания крови VIII и IX, считается самым тяжелым осложнением

лечения гемофилии. Указанные антитела определяются термином «ингибиторы». Для их детекции используют метод Бетезда или его модификацию (Нимегена). Диагноз ингибиторной гемофилии устанавливается при титре ингибитора $\geq 0,6$ БЕ.

При заместительной терапии препаратами фактора IX формирование специфических антител отмечают приблизительно в 3 % случаев, что значительно реже, чем при использовании фактора VIII (до 25–30 % случаев). В сыворотке крови таких пациентов определяются иммуноглобулины класса Е или G, специфичные к фактору IX [21, 22]. Указывается, что до 50 % пациентов с наличием таких ингибиторов подвержены риску тяжелых аллергических реакций и анафилаксии. Как правило, формирование антител-ингибиторов ассоциируется с полной делецией гена фактора IX. При введении рекомбинантных факторов свертывания крови отдельные авторы отмечали более частое формирование специфических антител по сравнению с аналогичными препаратами из плазмы крови доноров [23].

Наиболее часто ингибиторы формируются в первые 50 дней введения препаратов фактора свертывания крови или после интенсивной терапии при хирургическом вмешательстве. Появление таких антител значительно усложняет лечение гемофилии. Для повышения безопасности терапии, связанной с «нежелательной иммуногенностью», перспективной считается разработка препаратов на основе биологически неактивных вариантов фактора свертывания крови IX [13, 22].

В процессе исследования иммуногенности забор образцов крови для детекции антител-ингибиторов рекомендуется проводить не ранее, чем через три дня после введения лекарственного средства, поскольку «отмывочный период» здесь составляет четыре дня. Соблюдение указанных сроков позволяет исключить влияние на результаты остаточного содержания препарата в исследуемых образцах плазмы крови. В случае нахождения специфических антител должен быть проведен анализ с учетом частоты их выявления, влияния на клинические эффекты, т.е. определена клиническая значимость наличия ингибиторов, а также собраны сведения о терапевтических дозах и количестве дней приема препарата. Образцы плазмы крови пациентов, у которых выявлены антитела-ингибиторы или подозревается их наличие, должны храниться до конца клинического исследования, чтобы в случае необходимости провести повторный анализ.

Выбор пациентов

Особого внимания при разработке программы клинических исследований требует вопрос о включении в него пациентов всех возрастных групп. При этом с целью адекватной оценки эффективности и безопасности лекарственных средств в исследования должны быть включены не только пациенты, ранее леченные препаратами фактора IX, но и ранее нелеченные ими.

Ранее нелеченными считаются люди, которые никогда не принимали подобных препаратов, однако могли предварительно получать компоненты крови. Таких пациентов включают в клинические исследования в случае изучения новых рекомбинантных препаратов фактора IX (например, препарата на основе модифицированного белка, характеризующегося увеличенным периодом полувыведения, при использовании новой линии клеток с ограниченным опытом применения и др.). Для лекарственных средств, полученных из плазмы, проведение исследований с участием ранее нелеченных лиц требуется, например, при апробации новых способов производства. При этом вопрос о необходимости подобных испытаний рассматривается отдельно в каждом конкретном случае [1, 2].

Также при разработке программы клинических исследований особого внимания требует проблема выбора пациентов и определения критериев их включения в зависимости от тяжести заболевания. Принимая во внимание, что гемофилия В относится к орфанной нозологии, в исследование может быть включено ограниченное число лиц, однако их количество должно быть оптимальным для получения достоверных данных.

Последовательность включения пациентов в зависимости от возрастных категорий определяется тем, что дети более младшего возраста обследуются после завершения испытаний с участием детей старшей возрастной группы. Необходимо предусмотреть поэтапное выполнение исследования, начиная со старшей возрастной группы: дети 12 лет и старше, затем дети в возрасте от 12 до 6 лет и затем – до 6 лет. Общие принципы клинических испытаний с участием детского контингента должны соответствовать требованиям, утвержденным правилами проведения исследований детской популяции [24].

В основном, результаты предрегистрационных испытаний, выполненных на небольшом числе пациентов, считаются недостаточными для анализа всех аспектов терапии препаратами фактора IX, в частности, для оценки безопасности, связанной с «нежелательной иммуногенностью». Для получения дополнительной информации и подтверждения данных, полученных на предрегистрационном этапе, должны быть проведены клинические исследования после регистрации препарата.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ПРЕПАРАТОВ, ЗАЯВЛЯЕМЫХ КАК НОВЫЕ (ОРИГИНАЛЬНЫЕ/РЕФЕРЕНТНЫЕ)

Параметры ФК, профиль эффективности и безопасности нового препарата фактора IX должны быть изучены в рамках предрегистрационных испытаний с участием как ранее леченных, так и нелеченных пациентов. Как правило, в клинические исследования препарата, представляемого для регистрации в качестве «нового», должно быть включено не менее 40 человек. Предполагается, что указанное число пациентов будет

достаточным для получения достоверной информации об общих аспектах безопасности и демонстрации эффективности лекарства в отношении его способности восстановить уровень фактора IX и достичь гемостаза, купировать развившиеся и предотвратить спонтанные кровотечения [2].

Клиническая разработка таких лекарственных средств основывается на поэтапном подходе к выбору испытуемых по возрасту и факту предварительного лечения. Исходной когортой, подлежащей исследованию, считаются ранее леченные пациенты в возрасте 12 лет и старше. После того, как ФК, эффективность и безопасность будут оценены у десяти таких испытуемых, получивших препарат, по меньшей мере, 50 дней, может быть начато клиническое исследование с участием детей в возрасте до 12 лет. После оценки ФК, выполняют анализ эффективности и безопасности препарата, вводившегося по меньшей мере 50 дней, у 20 детей.

Во всех случаях должно выполняться тестирование на антитела-ингибиторы. При их обнаружении проводят анализ с учетом частоты выявления и срока их формирования, т.е. количества дней приема препарата и клинической значимости наличия ингибиторов. К моменту регистрации нового препарата также должны быть получены и проанализированы результаты оценки эффективности и безопасности по 20 ранее нелеченым пациентам, принимавшим препарат, как минимум, 50 дней [2].

Клинические исследования ранее леченных пациентов 12 лет и старше

При исследовании ФК у пациентов 12 лет и старше не должно наблюдаться спонтанных кровотечений и должны отсутствовать антитела-ингибиторы. Препарат фактора IX вводят в дозе 50–75 МЕ/кг. Образцы крови берут непосредственно перед введением лекарства (базовый уровень) и далее – в установленные сроки. Важен учет точного интервала после инфузии, при которой фактически были взяты образцы, и которые должны быть использованы при анализе результатов. Временные точки забора образцов могут быть скорректированы в зависимости от характеристик препарата с целью адекватной оценки сроков восстановления активности (например, для препаратов с продолжительным периодом полувыведения) [25]. Пациенты, принимавшие участие в исследовании ФК, в дальнейшем должны продолжать лечение тем же препаратом. Через 3–6 месяцев его приема в тех же дозах, что и в первом исследовании, у них повторно определяют перечисленные лабораторные параметры и проводят тестирование на антитела-ингибиторы.

Для оценки профилактической эффективности препарата фактора IX курс лечения должен составлять не менее шести месяцев, при этом необходимо регистрировать частоту и интервалы между кровоизлияниями, а также количество терапевтических процедур.

Эффективность оценивается путем расчета потребления фактора IX, выраженного в количестве инфузий и величины потребления препарата в МЕ/кг в месяц и в год, а также на одно событие (профилактика или лечение по показаниям, т.е. при необходимости введения препарата для остановки кровотечения или при хирургическом вмешательстве). Оценку клинической эффективности препарата при хирургическом вмешательстве проводят, как минимум, на 20 ранее леченных пациентах в возрасте 12 лет и старше, получавших это лекарственное средство более 150 дней. В течение периода наблюдения должен быть оценен клинический ответ пациентов на не менее чем 50-дневное введение препарата [2].

Клинические исследования ранее леченных детей младше 12 лет

Учитывая отличия реакций на введения лекарственных средств у детей и взрослых, проводят клинические испытания с участием пациентов младше 12 лет. Следует отметить, что такие исследования можно начинать только после того, как будет доказана безопасность препарата после 50-дневного применения у десяти детей в возрасте от 12 лет и старше, которые принимали участие в исследовании, как ранее леченные пациенты. Клинические исследования каждой возрастной когорты проводят поэтапно и начинают с оценки параметров ФК. При этом количество заборов крови может быть уменьшено, а временные интервалы между заборами – увеличены. Для препаратов фактора свертывания крови IX с длительным периодом полувыведения может потребоваться и дополнительное увеличение срока забора образцов. Исследование в указанной популяции должно продолжаться до тех пор, пока дети не получают, как минимум, 50-дневный курс введения препарата [1, 2].

Клинические исследования с участием ранее нелеченных детей

Клинические исследования в детской популяции с участием ранее нелеченных пациентов следует начинать после того, как будут завершены и проанализированы результаты анализов десяти ранее леченных детей до 12 лет, принимавших препарат 50 дней. При этом, как минимум, пять пациентов из указанных десяти, должны быть в возрасте до 6 лет. При разработке нового препарата дозировка и способ введения (при включении в инструкцию по применению) не указываются до тех пор, пока не будут получены данные по оценке эффективности и безопасности от 20 ранее нелеченных детей, получавших препарат не менее 50 дней. При этом обязательным условием считается последующее наблюдение в пострегистрационном периоде, по меньшей мере, 20–40 детей из группы ранее нелеченных, получавших препарат не менее 100 дней [2].

ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения дополнительной информации и подтверждения результатов предрегистрационных кли-

нических испытаний проводят пострегистрационные исследования. При этом, кроме дополнительных данных по общей безопасности и клинической эффективности препарата, особое внимание должно быть уделено вопросам иммуногенности, особенно таким, как формирование антител-ингибиторов, анафилактические реакции, а также тромботические осложнения.

Результаты испытаний, проведенных до регистрации, должны быть учтены при разработке программы пострегистрационного исследования. В нем для оценки иммуногенного потенциала лекарственного средства, как правило, должны участвовать 50 человек. Для препаратов фактора IX, полученных из плазмы крови по известной технологии, число таких участников может быть меньше. В исследование включают ранее леченных пациентов, получивших препарат более 150 дней, независимо от их возраста. При этом оптимальным считается сбалансированное распределение испытуемых по возрастным группам. Как правило, все участвующие в предварительных регистрационных клинических испытаниях, могут быть включены в пострегистрационные исследования, которые должны быть завершены в течение четырех лет [2].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА

В технологию изготовления зарегистрированного препарата могут быть внесены коррективы, которые потенциально способны привести к значительным изменениям его свойств из-за переформирования молекулярной структуры белка или его биологической активности. Для оценки влияния изменений, внесенных в процесс производства, должны быть проведены исследования по сопоставимости препаратов, полученных до и после этих изменений. Объем и тип исследований зависят от характера внесенных корректив. Анализ сопоставимости лекарственных средств осуществляют поэтапно, начиная с оценки их качества. С этой целью изучают физико-химические, структурные и биологические характеристики препарата после изменений технологии его производства. Если нельзя исключить значительного влияния этих изменений на свойства препарата, определяют объем доклинических, а в случае необходимости – и клинических испытаний. Объем клинических данных может варьировать от сравнения ФК до полного объема работ, требуемых для нового лекарственного средства. Особого внимания заслуживает оценка влияния вносимых изменений на иммуногенность. В зависимости от ожидаемого риска могут потребоваться клинические исследования с перекрестным дизайном для демонстрации сходства препаратов, полученных до и после внесения изменений. Принципы исследований сопоставимости лекарственных средств до и после внесения корректив в процесс производства и соответствующие рекомендации содержатся в отечественных и международных документах, а также отражены в работах ряда авторов [26–29].

Заключение

Наследственный дефицит активного фактора свертывания крови IX или низкий уровень его синтеза приводят к развитию гемофилии В, поскольку данный фактор – профермент протеазы, играющей центральную роль в каскаде свертывания крови. Больным гемофилией требуется постоянная заместительная терапия препаратами фактора IX для предотвращения и купирования кровоизлияний, а также сохранения жизни и трудоспособности. Достижения в области генно-инженерных технологий, а также совершенствование процессов производства биологических препаратов позволяют разрабатывать современные высокоэффективные лекарственные средства, которые успешно применяются для лечения пациентов с гемофилией. Регистрация вновь разработанных препаратов и лекарственных средств, произведенных по измененной технологии, предусматривает проведение клинических исследований. Принципы этих исследований регламентируются регулярно обновляющимися нормативными документами. Соблюдение отечественных и международных рекомендаций, определяющих условия клинических испытаний, позволяет гарантировать их безопасность и способствует разработке лекарственных средств, обеспечивающих качественное лечение пациентов с гемофилией.

Источники финансирования: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

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

Литература / References

- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products EMA/CHMP/BP-WP/144552/2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf (Accessed July 6, 2018).
- Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products: Committee for medicinal products for human use. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf (Accessed July 6, 2018).
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). М.: Гриф и К, 2013;2:212. [Guidance on the conduct of clinical trials of drugs (immunobiological drugs). Moscow: Grif and K; 2013;2:212 (in Russ).]
- Зозуля Н.И., Свирин П.В. Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации. Под ред. акад. В.Г. Савченко. М.: Национальное гематологическое общество, 2014:34. [Zozulya NI, Svirin PV. Diagnosis and treatment of hemophilia. National clinical guidelines. Moscow: National Hematological Society; 2014:34 (in Russ).]
- Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2005;3:280. [Vorobyev AI, ed. Guideline for gematology. Moscow: Newdiamed; 2005;3:280 (in Russ).]
- Руководство по лечению гемофилии. Публикация Всемирной федерации гемофилии, 2008. [Hemophilia Treatment Guide. World Federation of Hemophilia; 2008 (In Russ).] URL: <https://www.wfh.org/en/page.aspx.pid=492> (Accessed July 6, 2018).
- Ogston D, Bennett B, eds. Hemostasis. London: Wiley; 1977.
- ICH Q5A (R1) guideline. Quality of biotechnological products: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1999. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5A_R1/Step4/Q5A_R1_Guideline.pdf (Accessed July 6, 2018).
- Guidance on virus validation studies. The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. London; 2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003795.pdf (Accessed July 6, 2018).
- Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products. London; 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003795.pdf (Accessed July 6, 2018).
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016. М., 2016. Глава 2. [Guideline of research of biological medicines of the Eurasian Economic Union. The decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 89 (03 Nov 2016). Moscow; 2016. Chapter 2 (In Russ).] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406> (Accessed July 6, 2018).
- Орлова Н.А., Ковнир С.В., Воробьев И.И., Табибов А.Г. Фактор свертывания крови IX для терапии гемофилии В. Acta Naturae. 2012;4(2):62–75. [Orlova NA, Kovnir SV, Vorobev II, Gabibov AG. The blood coagulation factor IX for treatment of hemophilia B. Russian Journal Acta Naturae. 2012;4(2): 62–75 (In Russ).]
- Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Мосягин В.Д., Олефир Ю.В., Бондарев В.П. Основные направления по разработке и модификации препаратов для лечения гемофилии. Гематология и трансфузиология. 2016;61(4):208–15. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Mosyagin VD, Olefir YuV, Bondarev VP. The main directions for the development and modification of drugs for the treatment of hemophilia. Hematology and Transfusiology. 2016;61(4):208–15 (In Russ).]
- ICH E6 guideline. Guideline for good clinical practice. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1996. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (Accessed July 6, 2018).
- ICH E8 Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf (Accessed July 6, 2018).
- Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. Annex 3 in WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. 6th report. Geneva, WHO; 1995. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf> (Accessed July 6, 2018).
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013;1:328. [Guideline for the examination of drugs. Moscow: Grif and K; 2013;1:328 (in Russ).]
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013;1:944. [Guidance on the conduct of clinical trials of drugs. Moscow: Grif and K; 2013;1:944 (in Russ).]
- Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (CHMP/EWP/89249/2004). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003029.pdf (Accessed July 6, 2018).

20. Bond M, Jankowski M, Patel H, Karnik S, Strang A, Xu B, et al. Biochemical characterization of recombinant factor IX. *Semin Hematol.* 1998;35(S2):11–7.
21. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia.* 2003;9(S4):418–35.
22. DiMichele D. Inhibitor development in hemophilia B: An orphan disease in need of attention. *Br J Haematol.* 2007;138(3):303–15.
23. Agostini D, Rosset C, Botton MR, Kappel DB, Vieira IA, Gorziza RP, et al. Immune system polymorphisms and factor VIII inhibitor formation in Brazilian haemophilia: A severe patients. *Haemophilia.* 2012;18(S6):416–28.
24. ICH E11 guideline. *Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population.* Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2000. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf (Accessed July 6, 2018).
25. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: A first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood.* 2011;118(10):2695–701.
26. *Руководство по экспертизе лекарственных средств.* Под ред. А.Н. Миронова. Т. 3. М.: Полиграф-плюс, 2014. [Mironov AN, ed. *Guideline for the examination of drugs.* Moscow: Poligraf-Plus; 2014;3 (In Russ).]
27. ICH Q5E Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf (Accessed July 6, 2018).
28. *Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues.* (EMA/CHMP/BMWP/101695/2006). London: European Medicines Agency; 2007. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf (Accessed July 6, 2018).
29. Авдеева Ж.И., Волкова Р.А., Алпатова Н.А., Солдатов А.А., Медунитын Н.В., Меркулов В.А. Методические приемы и принципы оценки сопоставимости биотехнологических продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2013;46(2):18–21. [Avdeeva ZhI, Volkova RA, Alpatova NA, Soldatov AA, Medunitsyn NV, Merkulov VA. Methodology and principles for comparability assessment of biopharmaceuticals obtained before and after modifications in the manufacturing process. *Russian Journal of BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2013;46(2):18–21 (In Russ).]

УДК 613.95

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-19-24

Факторы, формирующие здоровье современных детей и подростков

О.П. Грицина, Л.В. Транковская, Е.В. Семанив, Е.А. Лисецкая

Тихоокеанский медицинский университет, Владивосток, Россия

Обзор литературы, посвященный анализу отечественных и зарубежных исследований состояния здоровья детского населения и факторов, оказывающих влияние на его формирование. Определено, что в современный период продолжается тенденция к ухудшению показателей здоровья детей и подростков, характеризующаяся ростом распространенности функциональных расстройств и хронических болезней, ухудшением показателей физического развития. Обобщены данные о влиянии различных факторов на здоровье детей, среди которых особое место отводится внутришкольным факторам и регламентации режима дня.

Ключевые слова: школьники, состояние здоровья, физическое развитие, внутришкольные факторы, режим дня

Поступила в редакцию 06.07.2020 г. Принята к печати 16.07.2020 г.

Для цитирования: Грицина О.П., Транковская Л.В., Семанив Е.В., Лисецкая Е.А. Факторы, формирующие здоровье современных детей и подростков. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:19–24.

doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-19-24

Для корреспонденции: Транковская Лидия Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гигиены ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0003-4883-4525; e-mail: trankovskaya@mail.ru

Factors forming the health of modern children and adolescents

O.P. Gritsina, L.V. Trankovskaya, E.V. Semaniv, E.A. Lisetskaya

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The literature review analyzing national and international researches on health condition of children population and on factors affecting its development. It has been determined that nowadays the trend towards deterioration in health indicators of children and adolescents continues characterized by an increase in the prevalence of functional disorders and chronic diseases, a deterioration in indicators of physical development. Data on the influence of various factors on the health of children are summarized, among which a special place is given to intraschool factors and the regulation of the daily routine.

Keywords: school children, health condition, physical development, intraschool factors, daily routine

Received: 6 July 2020; Accepted: 16 July 2020

For citation: Gritsina OP, Trankovskaya LV, Semaniv EV, Lisetskaya EA. Factors forming the health of modern children and adolescents. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-19-24

Corresponding author: Lidiya V. Trankovskaya, MD, PhD, professor, head of the Department of Hygiene, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4883-4525; e-mail: trankovskaya@mail.ru

В Российской Федерации традиционно особая роль отводится вопросам сохранения и укрепления здоровья детей и подростков, так как состояние здоровья подрастающего поколения – один из показателей благополучия и процветания государства [1, 2]. Детское население современной России составляет около 30 млн человек, из них дети школьного возраста – более 15 млн человек. Состояние здоровья детей в Российской Федерации в настоящее время представляет серьезную государственную проблему, от решения которой во многом зависит дальнейшее экономическое и социальное благополучие общества [3].

Согласно современным представлениям здоровье ребенка – это состояние жизнедеятельности, соответствующее его биологическому возрасту, гармоничному физическому развитию, формированию адаптационных и компенсаторных реакций в процессе роста, развития и взаимодействия с окружающей средой. Важно отметить, что детская популяция наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов среды. В силу известных морфофункциональных

особенностей растущий организм страдает даже от допороговых концентраций вредных веществ, тем самым становясь своеобразным индикатором состояния среды обитания [4]. Ряд исследователей указывает на выраженную тенденцию к ухудшению состояния здоровья детей и подростков во всем мире. Неблагоприятные сдвиги в состоянии здоровья детской популяции характеризует рост распространенности функциональных расстройств и хронических болезней, изменение структуры нарушений здоровья, ухудшение показателей физического развития [2, 5–9].

Лонгитудинальное исследование заболеваемости детей в Москве, начиная с 5-летнего возраста, показало увеличение наполняемости III и IV групп здоровья за девять лет наблюдения. В структуре изменений здоровья первые пять ранговых мест принадлежали функциональным отклонениям сердечно-сосудистой системы, костно-мышечного аппарата, пищеварительной системы, психической сферы и зрения. В структуре хронической патологии ведущая роль принадлежала болезням желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной

системы, ротоносоглотки и зрительного анализатора. В динамике было отмечено увеличение удельного веса хронических болезней органов пищеварения и органа зрения [6, 7]. Анализ заболеваемости детей старшего подросткового возраста (15–17 лет) Москвы за десять лет показал увеличение общей заболеваемости в 1,5 раза. Максимальный ее рост зарегистрирован по болезням органов дыхания, глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной и пищеварительной систем, а также по травмам, отравлениям и патологии нервной системы. Суммарно перечисленные заболевания в структуре заболеваемости подростков составили 80 % [5].

Мониторинг здоровья школьников 7–17 лет с 1980 по 2015 гг. в Нижнем Новгороде подтвердил общую тенденцию к ухудшению здоровья детского населения. За упомянутый период значимо снизилась доля детей и подростков с I и II группами здоровья, и увеличилось число обследованных с III группой здоровья. Среднее количество морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний на стадии клинической ремиссии увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения [10]. В комплексном медицинском обследовании школьников 11–17 лет (172 мальчика, 131 девочка), выполненном в Мурманске А.А. Александровым и др. (2015), также установлен низкий уровень здоровья учащихся: 41 % школьников имели хронические болезни, и частота их регистрации повышалась с возрастом. В процессе школьного обучения увеличивалась распространенность хронических заболеваний и возрастала частота болезней костно-мышечной системы, органа зрения и системы пищеварения [11]. Анализ состояния здоровья сельских школьников Тюменской области показал, что только 30 % обследованных можно было зачислить в I группу здоровья, остальные – 66 и 4 % – имели II и III группы здоровья, соответственно. Среди выявленной патологии чаще регистрировались нарушения осанки (42 %), кариес (39 %) и миопия (25 %) [12].

Важным показателем, характеризующим здоровье детей, считается физическое развитие, отражающее влияние факторов окружающей среды на растущий организм и представляющее прогностически значимым для состояния здоровья во взрослой жизни. [13]. Многочисленные исследования свидетельствуют о разнонаправленной динамике физического развития современных детей и подростков. Так, сравнительный анализ физического развития школьников Москвы 8–15 лет в 1960-х, 1980-х и 2000-х годах показал, что современные дети превосходят своих сверстников по основным антропометрическим показателям, при этом их повышение происходит синхронно. Изменения пропорций тела современных школьников наиболее четко отражены в увеличении длины ноги. Вместе с тем на фоне роста антропометрических показателей установлено снижение силовых возможностей. Аналогичное исследование физического развития школьников Архангельска 8–16 лет показало значимое снижение антропометрических показателей в 2010-х по сравнению с 1980-ми годами, что свидетельствует о наличии региональных особенностей этого процесса [14].

При анализе физического развития школьников Уфы было определено, что значительная часть детей в возрасте 8–16 лет (43,4 %) имела средний уровень физического развития, у 45,5 % учащихся отмечались показатели выше среднего, высокие и очень высокие, и у 11,1 % – ниже среднего, низкие и очень низкие. Выявлены и гендерные особенности: доля учащихся с высокими показателями физического развития была в два раза больше среди мальчиков, а со средними – среди девочек. Также у обследованных наблюдалась тенденция к увеличению показателей физического развития по сравнению с их сверстниками в 1998 и 2004 гг. [15]. Среди детей и подростков 7–17 лет в Омске и Омской области также преобладали лица со средним уровнем физического развития. Однако доля детей с показателями выше средних и высокими оказалась выше в группе девочек, а ниже среднего и низкими – в группе мальчиков [16].

Одной из характеристик физического развития служит его гармоничность. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению числа детей с дисгармоничным и резко дисгармоничным развитием. Так, при анализе состояния здоровья школьников Уфы установлено, что гармоничное физическое развитие имели 68,1 %, дисгармоничное – 25,8 %, и резко дисгармоничное – 6,1 % учащихся [17]. При анализе физического развития детей и подростков Санкт-Петербурга установлено, что дисгармоничное развитие за счет избытка или дефицита массы тела было у 23,7 % девочек и 32,2 % мальчиков, резко дисгармоничное – у 11,6 и 12,8 % обследованных, соответственно [18].

Известно, что состояние здоровья подрастающего поколения формируется под воздействием комплекса факторов: социально-экономических, экологических, медико-биологических, климато-географических и др. Идентификация, изучение и ранжирование этих детерминант позволяет обосновывать приоритетные профилактические мероприятия по профилактике возможных отклонений в здоровье детей и подростков. Указанной проблеме посвящено достаточно большое число научных работ [19–23]. О.Ю. Милушкина и др. (2014) провели исследование вклада отдельных из вышеперечисленных факторов в формирование морфофункционального статуса московских школьников, которое позволило выявить достоверные корреляции с уровнем двигательной активности, продолжительностью контакта с компьютером и различными гаджетами, высокими учебными нагрузками, нарушением питания, неблагоприятной экологической обстановкой, уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия образовательной организации, курением. У детей 1–4 классов влияние двигательной активности составляло 45,3 %, социальных факторов – 19,7 %, учебных нагрузок – 10,2 %, образа жизни – 9,8 %, а у учащихся 5–11 классов – 18,4, 9,6, 35,8 и 27,6 %, соответственно [24].

В результате исследования состояния здоровья школьников 6–14 лет в Астраханской области было установлено значимое влияние на их здоровье таких факторов, как состояние здоровья матери при вынашивании и рождении ребенка, способ вскармливания,

количество детей в семье, полные и неполные семьи, благосостояние семьи, продолжительность сна ребенка, прогулки на свежем воздухе, количество времени, проводимого за компьютером, двигательная активность [25]. Изучение влияния различных факторов и их групп на состояние здоровья подростков Воронежской области продемонстрировало, что ведущими были социально-экономические факторы (24,4 %), далее следовали социально-психологические (20,7 %). Вклад поведения и образа жизни составлял 20,3 %, медико-организационных факторов (влияние здравоохранения) – 18,8 % и медико-демографических – 15,8 % [26].

Сравнительный анализ антропометрических показателей мальчиков 8–17 лет из Алматы, проживавших в двух разных гигиенических зонах города, отличающихся суммарными коэффициентами качества атмосферного воздуха (чистой и грязной), показал, что годовые приросты длины тела были выше у детей в «чистой зоне». У детей, проживавших в «грязной зоне», определено значимое увеличение массы тела. Автор предположил, что загрязнение окружающей среды может считаться условием, оказывающим существенное влияние на онтогенетическое развитие человека [27].

Изучение влияния потенциальных факторов риска на биологическую зрелость и гармоничность морфологического статуса дошкольников и младших школьников Владивостока продемонстрировало, что наибольшее влияние на этот статус оказывали фактор питания, гигиенически-нормируемые факторы, питание матери во время беременности, социально-гигиенические факторы и факторы раннего детства [28].

Особое место в совокупности условий, влияющих на здоровье детей, занимают детерминанты, воздействующие в процессе обучения в общеобразовательных организациях. Это, так называемые, школьно-обусловленные факторы риска: недостаточный уровень санитарно-эпидемиологического благополучия в образовательных учреждениях (включая неполноценное питание и несовершенство школьного врачебного контроля), интенсификация учебного процесса, стрессовая педагогическая тактика, недостатки в системе физического воспитания и гипокинезия, несоблюдение режима учебы и отдыха, сна и пребывания на воздухе, проблемы организации медицинского обслуживания школьников и наблюдения за их здоровьем [29–34]. Так, в результате санитарно-гигиенического обследования общеобразовательных организаций Екатеринбурга были выявлены следующие факторы внутришкольной среды, неблагоприятно воздействующие на здоровье детей: высокие учебные нагрузки, нерациональная организация учебного процесса, несоблюдение гигиенических регламентов по рассаживанию учеников, недостаточные условия для физического воспитания, нарушение требований к световому и воздушно-тепловому режиму [35].

При обследовании общеобразовательных школ Вяземского района Смоленской области, было установлено, что лишь 9,1 % из них можно было отнести к санитарно-гигиенически благополучным (I уровень).

81,9 % общеобразовательных организаций имели существенные недостатки в обеспечении образовательного процесса и были причислены ко II группе санитарного благополучия, остальные школы были отнесены к наиболее неблагополучным в санитарном отношении. Авторами показаны статистически значимые различия в численности учащихся с III–IV группой здоровья в санитарно-благополучных и неблагополучных школах, а также корреляция между условиями обучения и долей детей с III–IV группой здоровья [36]. Установлено, что в образовательных организациях с интенсивной формой обучения (медицинские лицеи и центр одаренных детей) учащиеся имели более значимые негативные изменения показателей здоровья, чем дети и подростки общеобразовательных школ [29]. Изучение состояния здоровья детей в организованных коллективах Владивостока показало влияние на возникновение различных патологических состояний таких факторов, как неудовлетворительная организация питания, плохая освещенность рабочего места, неправильно подобранная мебель и интенсификация учебного процесса [37].

К одним из условий, оказывающих влияние на здоровье ребенка, относится индивидуальный суточный распорядок (режим дня). Рациональный, соответствующий возрастным особенностям детей суточный распорядок позволяет обеспечивать оптимальный уровень двигательной активности, в том числе на открытом воздухе, полноценный отдых, достаточный по продолжительности сон, что, безусловно, способствует нормальному росту и развитию организма [38, 39]. Известно, что основными элементами режима дня детей служат: режим питания, время пребывания на воздухе, продолжительность и кратность сна, продолжительность и место обязательных занятий (как в условиях образовательных учреждений, так и дома), свободное время, двигательная активность [40, 41]. Формирование индивидуального режима дня обосновано влиянием природного фактора (суточные биологические ритмы) и факторов социальной среды (обучение в дошкольных, школьных и внешкольных организациях, увеличение учебных нагрузок и объема учебного материала, урбанизация и т.д.). Научно-технический прогресс привел к снижению влияния первого фактора и усилению влияния второго. В процессе взросления ребенка его режим дня подвергается изменениям, что объяснимо появлением новых интересов [5]. Увеличение школьной нагрузки также влечет за собой нарушения в режиме дня учащихся [42].

По результатам опроса учеников 7–11 классов школ Екатеринбурга определено, что лишь 22 % из них планировали свою деятельность и придерживались определенного распорядка дня. Дефицит ночного сна отметили 38,9 % респондентов, ежедневное пребывание на свежем воздухе – всего 56,9 % [43]. При изучении режима дня учащихся первой, второй и третьей ступеней обучения школ Омска установлено, что продолжительность ночного сна была ниже рекомендуемой во всех возрастных группах, наиболее выраженный дефицит наблюдался

у младших школьников. Отмечалось превышение максимальной продолжительности выполнения домашнего задания на первой ступени обучения. Время пребывания на свежем воздухе не соответствовало рекомендуемому у мальчиков средних классов, девочек-старшеклассниц и у младших школьников. Следует отметить, что среди основных элементов отдыха учащихся всех возрастов преобладали пассивные формы [44]. Гигиеническая оценка режима дня учеников Православной гимназии и общеобразовательной школы во Владивостоке выявила дефицит ночного сна у 33,2 % гимназистов младших классов, у 32,5 % гимназистов средних классов и у 25,4 % старшеклассников. У школьников этот дефицит регистрировался в половине случаев. Выполнение домашнего задания не соответствовало гигиеническим регламентам в начальных классах у 29,9 % гимназистов и у 29,6 % школьников, среди учеников средних классов этот показатель равнялся 15,9 и 15,2 %, среди учеников старших классов – 32,8 и 23,5 %, соответственно. Время прогулок в учебные дни сокращалось у трети гимназистов и у половины их сверстников из общеобразовательной школы. При этом у 50,6 % четвероклассников обеих организаций фактически пребывали на воздухе только по дороге из дома в школу и обратно [45].

Несоблюдение режима дня служит причиной нарушения здоровья и физического развития детей и подростков, снижает их умственную и физическую работоспособность [46, 47]. Изучение особенностей образа жизни учащихся 5–9 классов Казани показало, что дети с заболеваниями глаз значительно меньше спали и проводили меньше времени на свежем воздухе, чем их здоровые сверстники. У каждого третьего ребенка с миопией длительность сна была менее семи часов в сутки и каждый пятый гулял на свежем воздухе только в выходные дни [48]. Социологическое исследование школьников 6–14 лет в Астраханской области показало, что больше всего здоровых детей (51,6 %) выявлялось среди спящих по 8–9 часов в сутки. При длительности ночного сна 6–7 часов таких детей было 49,7 %. Среди тех, кто спал меньше 6 часов здоровыми оказались 46,4 % детей, а среди тех, чей сон продолжался более 9 часов – 35,7 %. Значимо больше здоровых школьников (48,8 %) регистрировалось среди гуляющих ежедневно, а наибольшая доля больных детей – среди бывавших на свежем воздухе 1–2 раза в неделю. Меньше всего здоровых детей (42,5 %) было среди учащихся, которые проводили за просмотром телепередач более трех часов в день. Авторами определено, что чем меньше времени школьники проводили за компьютером, тем больше среди них было здоровых детей [25].

Анализ поведенческих факторов риска здоровью среди учащихся начальных и средних школ Китая 9–18 лет показало, что детей с избыточной массой тела и ожирением была значительно больше среди тех, кто тратил на выполнение домашнего задания более двух часов в день и демонстрировал низкую двигательную активность. Шансы на развитие ожирения были значительно выше у детей с сокращенной продолжительностью ночного сна

[49]. Аналогичные данные были получены при изучении образа жизни канадских школьников [50].

Таким образом, состояние здоровья детей и подростков в настоящее время продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейших исследований, в том числе уточнения факторов, его формирующих, среди которых немаловажная роль принадлежит условиям обучения и воспитания.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Заболеваемость детей и подростков болезнями костно-мышечной системы в 2010–2014 гг. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2016;1:5–14. [Es'kin NA, Andreeva TM. Morbidity of children and adolescents with diseases of the musculoskeletal system in 2010–2014. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2016;1:5–14 (In Russ).]
2. Разварина И.Н. Здоровье как фактор формирования личностных качеств подростков. *Вопросы территориального развития*. 2016;3(33):8. [Razvarina IN. Health as a factor in the formation of personal qualities of adolescents. *Issues of Territorial Development*. 2016;3(33):8 (In Russ).]
3. Галеева Р.Т., Струков В.И., Алленова Ю.Е. Комплексная оценка состояния здоровья детей, поступающих в 1-й класс многопрофильной гимназии. *Педиатрия*. 2015;5:161–4. [Galeeva RT, Strukov VI, Allenova YuE. Comprehensive assessment of the health status of children enrolled in the 1st grade of a multidisciplinary gymnasium. *Pediatrics*. 2015;5:161–4 (In Russ).]
4. Яцына И.В., Синева Е.Л., Тулакин А.В., Жадан И.Ю., Преображенская Е.А., Саранча Е.О. Здоровье детей промышленно развитого региона. *Гигиена и санитария*. 2015;5:39–44. [Yatsyna IV, Sineva EL, Tulakin AV, Zhadan IYu, Preobrazhenskaya EA, Sarancha EO. Health of children in the industrialized region. *Hygiene and Sanitation*. 2015;5:39–44 (In Russ).]
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков – залог стабильного развития общества и государства. *Вестник РАМН*. 2014;5–6:65–70. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Il'in AG. Maintenance and health promotion of adolescents – pledge of sustainable development of society and the state. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;5–6:65–70 (In Russ).]
6. Намазова-Баранова Л.С., Кучма В.Р., Ильин А.Г., Сухарева А.Г., Рапопорт И.К. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2014;1:6–10. [Namazova-Baranova LS, Kuchma VR, Il'in AG, Sukhareva AG, Rapoport IK. Morbidity of children aged 5 to 15 in the Russian Federation. *Medical Council*. 2014;1:6–10 (In Russ).]
7. Сухарева Л.М., Рапопорт И.К., Поленова М.А. Заболеваемость и умственная работоспособность московских школьников. *Гигиена и санитария*. 2014;3:64–7. [Sukhareva LM, Rapoport IK, Polenova MA. Morbidity and mental performance of Moscow schoolchildren. *Hygiene and Sanitation*. 2014;3:64–7 (In Russ).]
8. Кулакова Е.В., Богомолова Е.С., Бадеева Т.В., Кузмичев Ю.Г. Заболеваемость детей школьного возраста в условиях крупного города по данным обращаемости. *Медицинский альманах*. 2015;2:74–6. [Kulakova EV, Bogomolova ES, Badeeva TV, Kuzmichev YuG. Morbidity of school-age children in a large city according to the appeal. *Medical Almanac*. 2015;2:74–6 (In Russ).]
9. Кучма В.Р., Соколова С.Б., Рапопорт И.К., Макарова А.Ю. Организация профилактической работы в образовательных учреждениях: проблемы и пути решения. *Гигиена и санитария*. 2015;1:5–8. [Kuchma VR, Sokolova SB, Rapoport IK,

- Makarova AYU. Organization of preventive work in educational institutions: Problems and solutions. *Hygiene and Sanitation*. 2015;1:5–8 (In Russ).]
10. Богомолова Е.С., Кузмичев Ю.Г., Бадеева Т.В., Писарева А.Н., Ашина М.В., Ковальчук С.Н. Комплексная оценка состояния здоровья городских школьников по данным углубленных медицинских осмотров (1980–2015). *Медицинский альманах*. 2016;2:63–6. [Bogomolova ES, Kuzmichev YuG, Badeeva TV, Pisareva AN, Ashina MV, Kovalchuk SN. Comprehensive assessment of the health status of urban schoolchildren according to in-depth medical examinations (1980–2015). *Medical Almanac*. 2016;2:63–6 (In Russ).]
 11. Александров А.А., Звездина И.В., Котова М.Б., Березина Н.О., Иванова Е.И., Ваганов А.Д. Оценка состояния здоровья школьников г. Мурманска. *Педиатрия*. 2015;94(6):170–5. [Aleksandrov AA, Zvezdina IV, Kotova MB, Berezina NO, Ivanova EI, Vaganov AD. Assessment of the health status of schoolchildren in Murmansk. *Pediatrics*. 2015;94(6):170–5 (In Russ).]
 12. Лепунова О.Н., Елифанов А.В., Ковязина О.Л. Уровень здоровья и физического развития детей школьного возраста, проживающих в сельской местности юга Тюменской области. *Вестник Тюменского государственного университета*. 2016;2:108–17. [Lepunova ON, Elifanov AV, Kovyazina OL. The level of health and physical development of school-age children living in rural areas in the south of the Tyumen Region. *Tyumen State University Herald*. 2016;2:108–17 (In Russ).]
 13. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Основные закономерности морфофункционального развития детей и подростков в современных условиях. *Вестник РАМН*. 2012;12:35–40. [Baranov AA, Kuchma VR, Skoblina NA, Milushkina OYu, Bokareva NA. Basic regularities of morphofunctional development of children and adolescents in modern conditions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;12:35–40 (In Russ).]
 14. Скоблина Н.А., Федотов Д.М., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Татаринчик А.А. Характеристика физического развития детей и подростков Архангельска и Москвы: исторические аспекты. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. 2016;2:110–22. [Skoblina NA, Fedotov DM, Milushkina OYu, Bokareva NA, Tatarinchik AA. Characteristics of the physical development of children and adolescents of Arkhangelsk and Moscow: historical aspects. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University*. 2016;2:110–22 (In Russ).]
 15. Поварго Е.А., Зулькарнаева А.Т., Зулькарнаев Т.Р., Овсянникова Л.Б., Агафонов А.И., Ахметшина Р.А. Региональные особенности физического развития школьников Уфы. *Гигиена и санитария*. 2014;4:72–4. [Povargo EA, Zul'karnaeva AT, Zul'karnaev TR, Ovsyannikova LB, Agafonov AI, Akhmetshina RA. Regional features of the physical development of Ufa schoolchildren. *Hygiene and Sanitation*. 2014; 4: 72–4 (In Russ).]
 16. Флянку И.П., Приешкина А.Н., Салова Ю.П., Павлов Г.К. Морфологические показатели, характеризующие уровень физического развития школьников. *Фундаментальные исследования*. 2015;1–1:154–8. [Flyanku IP, Prieshkina AN, Salova YuP, Pavlov GK. Morphological indicators characterizing the level of physical development of schoolchildren. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2015;1–1:154–8 (In Russ).]
 17. Зулькарнаева А.Т., Поварго Е.А., Зулькарнаев Т.Р., Овсянникова Л.Б., Агафонов А.И. Влияние отдельных факторов на состояние здоровья школьников. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012;8:29–31. [Zul'karnaeva AT, Povargo EA, Zul'karnaev TR, Ovsyannikova LB, Agafonov AI. The influence of certain factors on the state of health of schoolchildren. *Public Health and Life Environment*. 2012;8:29–31 (In Russ).]
 18. Суслова Г.А., Львов С.Н., Земляной Д.А. Особенности состояния здоровья и физического развития школьников Санкт-Петербурга. *Педиатр*. 2013;4(1):26–32. [Suslova GA, Lvov SN, Zemlyanoy DA. Features of the state of health and physical development of schoolchildren in St Petersburg. *Pediatr*. 2013;4(1):26–32 (In Russ).]
 19. Рапопорт И.К., Соколова С.Б., Макарова А.Ю. Состояние здоровья школьников и проблемы оказания первичной медико-санитарной помощи в образовательных организациях. *Научные ведомости БелГУ*. 2014;195(24):89–94. [Rapoport IK, Sokolova SB, Makarova AYU. The state of health of schoolchildren and the problems of providing primary health care in educational organizations. *Belgorod State University Scientific Bulletin*. 2014;195(24):89–94 (In Russ).]
 20. Кикю П.Ф., Ярыгина М.В., Горборукова Т.В., Бениова С.Н. Влияние социально-гигиенических факторов среды обитания биоклиматических зон Приморского края на здоровье детей и подростков. *Экология человека*. 2016;4:9–13. [Kiku PF, Yarygina MV, Gorborkova TV, Beniova SN. Influence of socio-hygienic factors of habitat of bioclimatic zones of Primorsky Krai on the health of children and adolescents. *Human Ecology*. 2016;4:9–13 (In Russ).]
 21. Перекусихин М.В., Васильев В.В., Корочкина Ю.В., Пантелеев Г.В. Оценка гигиенической безопасности здоровья детского населения. *Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения: сб. науч. тр. Нижний Новгород*. 2016:63–7. [Perekusikhin MV, Vasil'ev VV, Korochkina YuV, Pantelev GV. Assessment of hygienic health safety of children. *Profilakticheskaya meditsina kak nauchno-prakticheskaya osnova sokhraneniya i ukrepleniya zdorov'ya naseleniya: Sbornik nauchnykh trudov. Nizhniy Novgorod*; 2016:63–7 (In Russ).]
 22. Shi Y, de Groh M, Bancej C. Socioeconomic gradients in cardiovascular risk in Canadian children and adolescents. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2016;36(2):21–31.
 23. Worrell CM, Wiegand RE, Davis SM, Odero KO, Blackstock A, Cuéllar VM, et al. A cross-sectional study of water, sanitation, and hygiene-related risk factors for soil-transmitted helminth infection in urban school- and preschool-aged children in Kibera, Nairobi. *PLoS One*. 2016;11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0150744.
 24. Милушкина О.Ю., Пивоваров Ю.П., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А. Ведущие факторы риска нарушения морфофункционального состояния организма детей и подростков. *Профилактика и клин. медицина*. 2014;2:26–31. [Milushkina OYu, Pivovarov YuP, Skoblina NA, Bokareva NA. Leading risk factors for the disturbance of the morphofunctional state of the body of children and adolescents. *Preventive and Clinical Medicine*. 2014;2:26–31 (In Russ).]
 25. Романкова Ю.Н., Аджигеримова Г.С., Ярославцев А.С. Характеристика медико-социальных факторов, условий и образа жизни как факторов риска для здоровья детей. *Фундаментальные исследования*. 2013;12–2:314–8. [Romankova YuN, Adzhigerimova GS, Yaroslavtsev AS. Characteristics of medico-social factors, conditions and lifestyle as risk factors for children's health. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013;12–2:314–8 (In Russ).]
 26. Лавлинская Л.И., Малютин М.А., Ситникова Л.Н. Медико-социальные аспекты здоровья школьников подросткового возраста и пути оптимизации медицинской помощи. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2013;54:75–8. [Lavinskaya LI, Malyutina MA, Sitnikova LN. Medico-social aspects of adolescent school children's health and ways to optimize medical care. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*. 2013;54:75–8 (In Russ).]
 27. Ахмад Н.С. Экологический мониторинг и физическое развитие подрастающего поколения. *Вестник КазНМУ*. 2014;4:355–7. [Ahmad NS. Environmental monitoring and physical development of the younger generation. *Bulletin of KazNMU*. 2014;4:355–7 (In Russ).]
 28. Яценко А.К., Транковская Л.В., Первов Ю.Ю., Кутузова Н.В. Научное обоснование приоритетных направлений профилактики нарушений биологического развития детей г. Владивостока. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;2:80–3. [Yatsenko AK, Trankovskaya LV, Pervov YY, Kutuzova NV. Scientific substantiation of priorities of the prevention of disorders of the biological development of children in Vladivostok. *Pacific Medical Journal*. 2017;2:80–3 (In Russ).]
 29. Богомолова Е.С., Шапошникова М.В., Бадеева Т.В., Ашина М.В.,

- Котова Н.В., Ковальчук С.Н. Оценка санитарно-гигиенического благополучия и здоровья учащихся в образовательных учреждениях с разной интенсивностью учебного процесса. *Медицинский альманах*. 2014;4:90–2. [Bogomolova ES, Shaposhnikova MV, Badeeva TV, Ashina MV, Kotova NV, Kovalchuk SN. Assessment of sanitary and hygienic well-being and health of students in educational institutions with different intensity of the educational process. *Medical Almanac*. 2014;4:90–2 (In Russ).]
30. Амгалан Г., Погорелова И.Г. Школьная среда и факторы риска, влияющие на физическое развитие и здоровье обучающихся. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;1–4:8–12. [Amgalaan G, Pogorelova IG. School environment and risk factors affecting the physical development and health of students. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015;1–4:8–12 (In Russ).]
 31. Бокарева Н.А., Милушкина О.Ю., Овчинникова З.А., Пивоваров Ю.П., Шеина Н.И. Гигиеническая оценка влияния организации образовательного процесса на физическое развитие школьников г. Москвы. *Вестник РГМУ*. 2016;3:63–9. [Bokareva NA, Milushkina OYu, Ovchinnikova ZA, Pivovarov YuP, Sheina NI. Hygienic assessment of the impact of the organization of the educational process on the physical development of schoolchildren in Moscow. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016;3:63–9 (In Russ).]
 32. Гаврюшин М.Ю., Фролова О.В. Санитарно-гигиеническая характеристика условий обучения современных школьников. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(7):76–80. [Gavryushin M.Yu., Frolova O.V. Sanitary and hygienic characteristics of the conditions of education of modern schoolchildren. *Zdorov'e i Obrazovanie v XXI veke*. 2017;19(7):76–80 (In Russ).]
 33. Zhang Y, Ji Y. Clustering of risk behaviors and their social determinants among primary school learners in Beijing, China: A cross-sectional study. *Chin Med J*. 2015;128(12):1567–73.
 34. Sundaravadhanan G, Selvarajan HG, McPherson B. Classroom listening conditions in Indian primary schools: A survey of four schools. *Noise Health*. 2017;19:31–40.
 35. Липанова Л.Л., Насыбуллина Г.М., Ножкина Н.В., Ануфриева Е.В., Татарева С.В., Малиямова Л.Н. и др. Роль общеобразовательных учреждений в формировании здоровья и здорового образа жизни школьников свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2012;10:81–4. [Lipanova LL, Nasybullina GM, Nozhkina NV, Anufrieva EV, Tatareva SV, Malyamova LN, et al. The role of general education institutions in shaping the health and healthy lifestyle of schoolchildren in the Sverdlovsk region. *Ural Medical Journal*. 2012;10:81–4 (In Russ).]
 36. Рапопорт И.К., Сергеева А.А., Чубаровский В.В. Гигиеническая оценка условий обучения и состояния здоровья учащихся младших классов сельских школ. *Гигиена и санитария*. 2012;1:53–7. [Rapoport IK, Sergeeva AA, Chubarovskiy VV. Hygienic assessment of educational conditions and health status of primary school children in rural schools. *Hygiene and Sanitation*. 2012;1:53–7 (In Russ).]
 37. Полякова М.В., Смогунов В.Г. Состояние здоровья детей организованных коллективов Владивостока. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014;4:100–2. [Polyakova MV, Smogunov VG. The state of health of children of the organized collectives of Vladivostok. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014;4:100–2 (In Russ).]
 38. Сивидова Д.А. Здоровый образ жизни и его составляющие. *European Research: сб. статей V Междунар. науч.-практ. конф. Пенза*, 2016:150–3. [Sividova DA. Healthy lifestyle and its components. *European Research: Sbornik statey V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Penza; 2016:150–3 (In Russ).]
 39. Zhang F, Zhao L, Feng X, Hu X. An investigation on self-rated health of adolescent students and influencing factors from Sichuan, China. *Am J Ther*. 2016;23(5):1143–50.
 40. Алимарданова М.А. Суточный бюджет времени учащихся начальных классов с разным уровнем двигательной активности. *Гигиена и санитария*. 2010;6:55–7. [Alimardanova MA. Daily budget of time for primary school students with different levels of physical activity. *Hygiene and Sanitation*. 2010;6:55–7 (In Russ).]
 41. Павликова Ю.Г. Принципы организации режима дня и учебно-воспитательного процесса как основа профилактики заболеваний нервной системы среди детей и подростков. *Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения*. Н. Новгород, 2016:52–62. [Pavlikova YuG. Principles of the organization of the regime of the day and the educational process as a basis for the prevention of diseases of the nervous system among children and adolescents. *Profilakticheskaya meditsina kak nauchno-prakticheskaya osnova sokhraneniya i ukrepleniya zdorov'ya naseleniya*. Sbornik nauchnykh trudov. Nizhny Novgorod; 2016:52–62 (In Russ).]
 42. Сырцова М.А., Соломай Т.В. Гигиенические аспекты реструктуризации организаций общего образования и интенсификации образовательного процесса. *Санитарный врач*. 2016;8:38–42. [Syrtsova MA, Solomay TV. Hygienic aspects of the restructuring of general education organizations and the intensification of the educational process. *Sanitary Inspector*. 2016;8:38–42 (In Russ).]
 43. Липанова Л.Л., Насыбуллина Г.М., Короткова М.О. Роль семьи общеобразовательных учреждений в укреплении здоровья и формировании образа жизни детей и подростков. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013;3:85–90. [Lipanova LL, Nasybulina GM, Korotkova MO. The role of the family of general educational institutions in strengthening health and shaping the way of life of children and adolescents. *Byulleten VSNtS SO RAMN*. 2013;3:85–90 (In Russ).]
 44. Флянку И.П., Приешкина А.Н., Седымов А.В., Мищенко А.В. Характеристика аспектов двигательной активности и режима дня в зависимости от возраста школьников. *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика*. 2014;3–1(8–1):104–12. [Flyanku IP, Prieshkina AN, Sedymov AV, Mishchenko AV. Characteristics of the aspects of motor activity and the regime of the day, depending on the age of schoolchildren. *Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: teoriya i praktika*. 2014;3–1(8–1):104–12 (In Russ).]
 45. Титова Ю.В., Нагирная Л.Н., Шепарев А.А. Сравнительная гигиеническая оценка режима дня учащихся православной гимназии и школьников. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012;1:44–6. [Titova YuV, Nagirnaya LN, Sheparev AA. Comparative hygienic assessment of the regime of the day of students of the Orthodox Gymnasium and schoolchildren. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012;1:44–6 (In Russ).]
 46. Алешина Т.Е., Наумова А.А., Наумова Т.А. Зависимость работоспособности от соблюдения режима дня. *Инновационная наука*. 2016;10–3:28–30. [Aleshina TE, Naumova AA, Naumova TA. Dependence of working capacity from observance of a mode of day. *Innovatsionnaya Nauka*. 2016;10–3:28–30 (In Russ).]
 47. Саломова Ф.И., Пономарева Л.А., Иногамова В.В., Садуллаева Х.А. Значение социально-гигиенических факторов риска в формировании осанки у детей и подростков. *Молодой ученый*. 2016;4:295–9. [Salomova FI, Ponomareva LA, Inogamova VV, Sadullaeva KhA. The importance of socio-hygienic risk factors in the formation of posture in children and adolescents. *Molodoy Ucheny*. 2016;4:295–9 (In Russ).]
 48. Гурyleva М.Э., Галимзянова Г.З. Особенности образа жизни современных школьников с миопией: медико-социологическое исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):5–9. [Guryleva ME, Galimzyanova GZ. Peculiarities of the lifestyle of modern schoolchildren with myopia: a medical-sociological study. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):5–9 (In Russ).]
 49. Song Y, Zhang X, Ma J, Zhang B, Hu PJ, Dong B. Behavioral risk factors for overweight and obesity among Chinese primary and middle school students in 2010. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2012;46(9):789–95.
 50. Carson V, Tremblay MS, Chaput JP, Chastin SF. Associations between sleep duration, sedentary time, physical activity, and health indicators among Canadian children and youth using compositional analyses. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(6):294–302.

УДК 616.831-005.1-02:616.133.3-089.87

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-25-29

Реабилитация пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий

А.Г. Шаповалова¹, В.Г. Раповка¹, О.А. Соболевская¹, Т.Н. Негода²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Представлены литературные данные, отображающие эпидемиологическую значимость распространения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с поражением брахиоцефальных артерий. Показана роль атеросклеротического поражения сонных артерий в развитии ишемического инсульта головного мозга. Проанализированы основные методы диагностики поражения каротидных артерий, а также их доступность и информативность. Выполнен сравнительный анализ современных методов хирургического лечения атеросклеротического поражения сонных артерий, таких как каротидная эндартерэктомия (классическая и эверсионная), эндоваскулярное вмешательство. Описаны основные преимущества и недостатки данных методов лечения, показания и противопоказания к их использованию. Оценены сроки выполнения реваскуляризации головного мозга в острый и отсроченный период ишемического инсульта. Отобрана роль билатерального поражения каротидного бассейна, а также подходы к тактике лечения данных пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ангиография, внутренняя сонная артерия, каротидная эндартерэктомия

Поступила в редакцию 11.03.2020 г. Принята к печати 27.07.2020 г.

Для цитирования: Шаповалова А.Г., Раповка В.Г., Соболевская О.А., Негода Т.Н. Реабилитация пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;3:25–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-25-29

Для корреспонденции: Шаповалова Анна Геннадьевна – аспирант Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-2549-1083; e-mail: anna0703-93@mail.ru

Rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident followed by hemodynamically significant stenoses of the brachiocephalic arteries

A.G. Shapovalova¹, V.G. Rapovka¹, O.A. Sobolevskaya¹, T.N. Negoda²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;² Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Summary: The literature data is presented covering epidemiological significance of acute cerebrovascular accidents (CVA) incidence in patients with brachiocephalic arteries lesion. The role of atherosclerotic lesion of carotid arteries in the development of ischemic cerebral stroke is shown. The basic methods for diagnosis of carotid arteries lesion has been analyzed as well as their availability and informative value. A comparative analysis of modern methods for surgical treatment of atherosclerotic lesion of carotid arteries such as carotid endarterectomy (classic and eversion), endovascular procedure has been done. The main advantages and disadvantages of these treatment methods, indications and contraindications for their use are described. The timing of cerebral revascularization in the acute and delayed periods of ischemic stroke was estimated. The role of bilateral lesion of the carotid territory is shown as well as approaches to the treatment strategy of such patients.

Keywords: ischemic stroke, angiography, internal carotid artery, carotid endarterectomy

Received: 11 March 2020; Accepted: 27 July 2020

For citation: Shapovalova AG, Rapovka VG, Sobolevskaya OA, Negoda TN. Rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident followed by hemodynamically significant stenoses of the brachiocephalic arteries. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:25–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-25-29

Corresponding author: Anna G. Shapovalova, MD, graduate student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2549-1083; e-mail: anna0703-93@mail.ru

К одной из важных и до конца нерешенных проблем здравоохранения относится вторичная профилактика ишемического инсульта. Ежегодно острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) регистрируются у 0,2 % населения развитых стран, из них одна треть заканчивается смертью в течение года, треть заболевших

теряет трудоспособность и только треть – восстанавливается. По данным мировой статистики, ОНМК занимают второе место среди причин смертности населения. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 400 тысяч инсультов, из которых 35–45 % заканчиваются летальным исходом [1]. С 2010

по 2016 гг. заболеваемость ОНМК в нашей стране увеличилась с 732,7 до 950,9 на 100 тыс. населения [2]. В подавляющем большинстве регионов соотношение частоты ишемических и геморрагических инсультов колебалось от 5:1 до 4:1. Частота повторных ОНМК в течение первого года после сосудистой катастрофы составляет около 10% и увеличится на 5–8% в каждый последующий год [3, 4]. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА) служит наиболее частой причиной ишемического инсульта у пациентов старше 35 лет. Атеросклероз в этом сосудистом бассейне развивается постепенно и имеет длительный бессимптомный период. Часто ОНМК служит первым и единственным проявлением атеросклеротического поражения БЦА [5, 6].

Диагностика гемодинамически значимых поражений сосудов головного мозга основывается на разнообразных методах исследования, таких как ультразвуковое дуплексное сканирование, ангиография, компьютерная томография (КТ) головного мозга, перфузионная КТ. Данные исследования используют как при диагностике стенозирующих поражений БЦА, так и в послеоперационном периоде с оценкой показателей центральной гемодинамики и перфузии головного мозга. Одним из самых безопасных, скрининговых методов диагностики, обладающих высокой информативностью, считается ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий [7–11]. Данный вид диагностики позволяет оценить степень стеноза, протяженность и структуру атеросклеротического поражения, линейную скорость кровотока. Этот метод при стенозе внутренней сонной артерии демонстрирует высокую чувствительность (до 99,5%) и специфичность (98,7%). При окклюзии внутренней сонной артерии эти показатели достигают 80–100-процентного уровня [12, 13].

Немаловажное внимание уделяют оценке состояния коллатерального кровообращения в бассейне внутренней сонной артерии, что имеет существенное значение при установке внутрипросветного шунта и выполнении реваскуляризирующих операций. Здесь широко используется транскраниальная доплерография. Так, снижение линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии на 75% и более (или ниже 20 см/с) при оценке безопасности выключения внутренней сонной артерии служит показанием к постановке внутрипросветного шунта. Также данный метод исследования у пациентов с атеросклеротическими поражениями БЦА считается единственным эффективным для выявления микроэмболов в интракраниальных сосудах [12, 13].

К одним из лучших неинвазивных способов интегративной визуализации стенозов как во вне-, так и внутричерепных отделах БЦА считается КТ-ангиография [14]. Она применяется для оценки состояния каротидного бассейна и определения плотности атеросклеротических бляшек [15]. Также для диагностики

стенозов БЦА применяют магнитно-резонансную томографию сосудов шеи. Ряд авторов считает, что чувствительность магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в диагностике окклюзий и тяжелых стенозов БЦА достигает до 93–94% [16].

Ангиография считается «золотым стандартом» визуализации анатомии сосудистого русла и состояния гемодинамики. Только инвазивность этого метода ограничивает его использование в скрининговой диагностике. Кроме того, ангиография не дает возможности оценить структуру стенки сосуда и характер атеросклеротической бляшки. Также при этом исследовании может возникать ряд осложнений, таких как ОНМК, аллергические реакции, токсические поражения почек.

Перфузионная КТ, применяется для анализа ряда параметров кровоснабжения головного мозга (объема крови, объема и времени кровотока). Этот метод помогает оценить степень эффективности реваскуляризации головного мозга, способствует повышению качества диагностики нарушений кровообращения в сосудах головы, помогает обосновать показания к оперативному лечению [17]. Правда, его эффективность в оценке перфузионного статуса головного мозга после манипуляций на сосудах до конца не изучена [18, 19].

В нашей стране определение показаний для реваскуляризирующих операций возможно только на основании ультразвукового дуплексного сканирования БЦА, которое может быть дополнено рентгеноконтрастными исследованиями и магнитно-резонансной томографией сосудов шеи. Однако алгоритм ведения пациентов с асимптомными стенозами БЦА до конца не разработан. Показания к комплексному консервативному или хирургическому лечению устанавливаются в зависимости от наличия гемодинамически значимых поражений и неврологической симптоматики [20, 21]. Тем не менее ответа на вопрос о сроках, определяющих оперативное лечение (в раннем или отдаленном периоде после ОНМК), пока не найдено [22]. Существуют определенные показания к хирургическому вмешательству у симптомных пациентов с ОНМК. К ним относятся стенозы сонных артерий более чем на 60%, или от 50 до 60% с при морфологически нестабильной атеросклеротической бляшке в течение последних шести месяцев после транзиторной ишемической атаки или инсульта [23].

Хирургическое лечение рассматривается в качестве меры вторичной профилактики ОНМК. Существуют различные виды реваскуляризирующих операций на сосудах каротидного бассейна. Ряд специалистов подчеркивает пользу каротидной эндартерэктомии, которая относится к наиболее распространенным хирургическим манипуляциям в этой области из-за хорошей результативности, сохранения неврологических функций и малого числа послеоперационных осложнений [24, 25]. Многие авторы предлагают включить данный метод в реабилитационные программы после

ОНМК, так как регресс неврологической симптоматики у большинства пациентов происходит в течение года после оперативного лечения [10]. При этом эверсионная разновидность каротидной эндалтерэктомии считается наиболее надежной и быстрой, частота же осложнений после классической и эверсионной каротидной эндалтерэктомии практически одинакова, а риск рестеноза во втором случае ниже [26, 27].

Одним из альтернативных методов лечения стенозов сонных артерий считается эндоваскулярное вмешательство с использованием чрескожной внутрипросветной баллонной ангиопластики или стентирования, основным достоинством которых служит малая инвазивность. К недостаткам этих манипуляций в сравнении с каротидной эндалтерэктомией относятся высокая стоимость расходных материалов и риск ОНМК в послеоперационном периоде. Но и при каротидной эндалтерэктомии достаточно высок риск так называемых «малых осложнений» – травмы черепных нервов или периваскулярной гематомы. Кроме того, по данным литературы, здесь высока и частота рестенозов сонной артерии [28, 29].

Также к нерешенным проблемам сосудистой хирургии причисляют лечение билатерального стено-окклюзионного поражения каротидного бассейна. Ряд авторов предлагает определенные алгоритмы, основанные на феномене толерантности пациента к пережатию единственной внутренней сонной артерии [30, 31]. При этом необходимы анализ функционального состояния Виллизиева круга и интраоперационный нейромониторинг, на основании которого определяется необходимость установки внутрипросветного шунта при реваскуляризации головного мозга. Специальные исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности эндалтерэктомии и каротидного стентирования. У пациентов с высоким риском ОНМК и отсутствием патологической извитости внутренней сонной артерии предпочтение отдается каротидному стентированию [31].

В специальной литературе до сих пор не определены четкие критерии расчета сроков реваскуляризации головного мозга и параметров отбора пациентов для оперативного лечения. Ряд исследований свидетельствует о пользе и безопасности ранней вторичной профилактики ишемического инсульта – в срок до семи суток от начала сосудистой катастрофы. Это в первую очередь касается лиц, имеющих ишемический очаг размером не более 4 см, с неврологическим дефицитом не более трех баллов по шкале Ренкина и не более семи баллов по шкале NIHSS [32–34]. Также доказана польза реконструктивных вмешательств, улучшающих неврологический статус пациентов [35].

Определение уровня перфузии головного мозга у пациентов с атеросклеротическими поражениями церебральных артерий до сих пор остается актуальной задачей сосудистой хирургии [36–40]. Его изменения на фоне хирургической реваскуляризации при

гемодинамически значимых поражениях каротидных артерий до конца не изучены [41, 42] и требуют детального анализа, соотнесенного с клинической симптоматикой и сроками оперативного лечения.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Жангалиева Д.Р., Хабиева Т.Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья). *Вестник КазНМУ*. 2017;4:122–5. [Uteuliev E, Konysbaeva K, Zhangalieva D, Khabieva T. Epidemiology and prevention of ischemic stroke (review article). *Vestnik KazNMU*. 2017;4:122–5 (In Russ).]
2. Яриков А.В., Лобанов И.А., Мухин А.С., Морев А.В., Лутиков В.Г. Современные инструментальные методы диагностики атеросклеротического поражения каротидного артериального бассейна. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2018;3:173–93. [Yarikov AV, Lobanov IA, Mukhin AS, Morev AV, Lutikov VG. Modern instrumental methods of diagnostics of atherosclerotic lesion of carotid arterial basin. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2018;3:173–93 (In Russ).]
3. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Кемайкин С.П., Рыбаков А.Г. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;3:101–18. [Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ulyankin VE, Kemaykin SP, Rybakov AG. Comparative characteristics of the indicators of mortality and lethality from ischemic and hemorrhagic insult in Russia. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;3:101–18 (In Russ).]
4. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;2:112–32. [Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ulyankin VE, Rybakov AG, Makeev DA. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;2:112–32 (In Russ).]
5. Дубенко О.Е. Роль интракраниального атеросклероза в развитии ишемического инсульта: сравнительное состояние проблемы. *Международный неврологический журнал*. 2017;2:25–30. [Dubenko OE. The role of intracranial atherosclerosis in the development of ischemic stroke: A comparative state of the problem. *International Neurological Journal*. 2017;2:25–30 (In Russ).]
6. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):5–11. [Maksimova MYu, Moskvicheva AS, Chechetkin AO. Risk factors for the development of the ischemic stroke in the carotid arterial system in males and females. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(1):5–11 (In Russ).]
7. Вишнякова М.В., Пронин И.Н., Вишнякова М.В., Ларьков Р.Н. Информативность перфузионной компьютерной томографии головного мозга при окклюзирующем поражении внутренних сонных артерий. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017;7(2):31–8. [Vishnyakova MV,

- Pronin IN, Vishnyakova MV, Larkov RN. Diagnostic value of brain computed tomography perfusion in carotid occlusive disease. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):31–8 (In Russ.).]
8. Вишнякова М.В. Диагностика гиперперфузионного синдрома после реконструктивных операций на сонных артериях по данным компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2017;3:20–31. [Vishnyakova MV. MDCT in imaging of hyperperfusion syndrome after carotid surgery. *Medical Visualization*. 2017;3:20–31 (In Russ.).]
9. Вишнякова М.В. Значение КТ-ангиографии в определении тактики лечения пациентов с окклюзирующим поражением внутренней сонной артерии. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(4):28–35. [Vishnyakova MV. Computed angiography for planning carotid surgery. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(4):28–35 (In Russ.).]
10. Вознюк И.А., Полушин А.Ю., Белясник А.С., Забиров С.Ш., Морозова Е.М. Ультразвуковая доплерография при острой церебральной ишемии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;19:20–4. [Voznyuk IA, Polushin AY, Belyasnik AS, Zabirov SS, Morozova YE. Doppler ultrasound in acute cerebral ischemia. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;19:20–4 (In Russ.).]
11. Зубарев А.Р., Кривошеева Н.В., Рычкова И.В., Демидова А.К., Шарашкина Н.В. Клинико-лабораторные аспекты применения ультразвукового исследования в оценке состояния артерий брахиоцефального бассейна у пациентов старшей возрастной группы. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016;6(3):59–67. [Zubarev AR, Krivosheeva NV, Rychkova IV, Demidova AK, Sharashkina NV. Clinical laboratory aspects of ultrasound scanning in assessment of brachiocephalic arteries among elderly individuals. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2016;6(3):59–67 (In Russ.).]
12. Rafailidis V. Contrast-enhanced ultrasonography of the carotids. *Ultrasonography*. 2015;34(4):312–23.
13. Saba L. Imaging of the carotid artery vulnerable plaque. *Intervent Radiol*. 2014;37(3):572–85.
14. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Шекочихин Д.Ю., Елманаа Х.Э., Дзюндзя А.Н., Василевский Ю.В., Симаков С.С. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий – современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):95–100. [Kopylov FY, Bykova AA, Shchekochikhin DY, Elmanaa KhE, Dzyundzya AN, Vasilevsky YuV, Simakov SS. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: Current approaches to diagnosis and treatment. *Archive*. 2017;89(4):95–100 (In Russ.).]
15. Choi YJ, Jung SC, Lee DH. Vessel wall imaging of the intracranial and cervical carotid arteries. *J Stroke*. 2015;17(3):238–55.
16. Бокерия Л.А., Бахметьев А.С., Коваленко В.И., Темрезов М.Б., Шумилина М.В., Чехонацкая М.Л. Выбор метода каротидной эндактерэктомии при атеросклеротическом поражении внутренней сонной артерии. *Анналы хирургии*. 2017;22(5):265–71. [Bockeria LA, Bakhmetev AS, Kovalenko VI, Temrezov MB, Shumilina MV, Chekhonatskaya MI. The choice of carotid endarterectomy method in atherosclerotic disease of internal carotid artery. *Annals of Surgery*. 2017;22(5):265–71 (In Russ.).]
17. Гарматина О.Ю., Робак О.П., Мороз В.В. Оценка гемодинамики головного мозга при его хронической ишемии по показателям перфузионной компьютерной томографии. *Клінічна хірургія*. 2017;4:39–42 [Garmatina OYu, Robak OP, Moroz VV. Estimation of cerebral hemodynamics in its chronic ischemia in accordance to the perfusion computer tomography indices. *Clinical Surgery*. 2017;4:39–42 (In Russ.).]
18. Вишневская А.В., Кондратьев Е.В., Проскурина М.Ф., Смирнов М.Д., Кармазановский Г.Г. Перфузионная компьютерная томография головного мозга при стеноокклюзирующих поражениях сосудов шеи: оценка вариативности количественных результатов при использовании разного программного обеспечения для обработки первичных данных. *Радиология–Практика*. 2016;6:16–28. [Vishnevskaya AV, Kondrat'ev EV, Proskurina MF, Smirnov MD, Karmazanovsky GG. Brain computed tomography perfusion in patients with steno-occlusive disease of brachiocephalic arteries: assessment of variability quantitative parameters, generated by different software. *Radiology–Practice*. 2016;6:16–28 (In Russ.).]
19. Van Seeters T, Biessels GJ, Kappelle LJ, van der Schaaf IC, Dankbaar JW, Horsch AD, et al. The prognostic value of CT angiography and CT perfusion in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(5):258–69.
20. Баскова Т.Г., Шмырев В.И., Басков В.А., Дракина О.В., Косенков А.Н. Ангиохирургическая профилактика ишемического инсульта у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(6):44–9. [Baskova TG, Shmyrev VI, Baskov VA, Drakina OV, Kosenkov AN. Angiosurgical prevention of ischemic stroke in patients with multifocal atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2016;9(6):44–9 (In Russ.).]
21. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. *Медицинский совет*. 2016;11:18–24. [Parfyonov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Medical Council*. 2016;11:18–24 (In Russ.).]
22. Мушба А.В., Цветкова А.А., Канкия-Денисенко Е.Т., Виноградов О.И., Вахромеева М.Н. Изменения церебральной перфузии у пациентов, подвергшихся реваскуляризирующим операциям на сонных артериях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;3(2):41–7. [Mushba AV, Tsvetkova AA, Kankia-Denisenko ET, Vinogradov OI, Vachromeeva MN. Changes in cerebral perfusion in patients undergoing revascularization of carotid artery stenosis. *Magazine of Neurology and Psychiatry*. 2017;3(2):41–7 (In Russ.).]
23. Шатравка А. В., Сокурено Г. Ю., Суворов С. А., Ризаханова М.Р. Экстренная ангиохирургическая помощь больным с острым нарушением мозгового кровообращения. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015;4:48–52. [Shatravka AV, Sokurenko GJ, Suvorov SA, Rizahanova MR. Emergency angiosurgical care for patients with acute cerebrovascular accident. *Biomedical and Socio-Psychological Safety Problems in Emergency Situations*. 2015;4:48–52 (In Russ.).]
24. Вишнякова М.В., Ларьков Р.Н., Вишнякова М.В. Диагностика неврологических осложнений после каротидной эндактерэктомии по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(3):218–24. [Vishnyakova MV, Larkov LV, Vishnyakova MV. Diagnosis of neurological complications after carotid endarterectomy according to multispiral computed tomography. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(3):218–24 (In Russ.).]
25. Лукьянчиков В.А., Удодов Е.В., Полунина Н.А., Токарев А.С., Далибалдян В.А., Нахабин О.Ю. и др. Возможности хирургической коррекции тромбоза внутренней сонной артерии у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017;6(2):110–7. [Lukyanichikov VA, Udodov EV, Polunina NA, Tokarev AS, Dalibaldyan VA, Nahabin OYu, et al. Possibilities of surgical correction of thrombosis of the internal carotid artery in patients with acute ischemic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2017;6(2):110–7 (In Russ.).]
26. Белов Ю.В., Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Чарчян Э.Р., Дракина О.В. Когнитивные расстройства в раннем и отдаленном периодах у пациентов после каротидной эндактерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;12:5–12. [Belov YuV, Medvedeva LA, Zagorulko OI, Charchyan ER, Drakina OV. Early and long-term cognitive disorders after carotid endarterectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;12:5–12 (In Russ.).]
27. Николаева И.Е., Годоражи О.Ю., Нуртдинова Э.Г. Баширина К.А., Тугузбаева А.И., Мурсалимова Р.Р., Сабитова Л.Р. Контроль эффективности каротидной эндактерэктомии

- методом ультразвукового дуплексного сканирования с оценкой динамики скоростных показателей кровотока каротидного и вертебробазилярного бассейнов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(6):26–30. [Nikolaeva IE, Godorazhi OYu, Nurtdinova EG, Bashirina KA, Tuguzbaeva AI, Mursalimova RR, Sabitova LR. Monitoring the effectiveness of carotid endarterectomy by means of ultrasound duplex scan with the assessment of the dynamics of high-speed indicators of carotid and vertebrobasilar basins blood flow. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(6):26–30 (In Russ).]
28. Аналеев А.И., Семитко С.П. Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта: история развития и первый опыт. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):36–41. [Analeev AI, Semitko SP. Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):36–41 (In Russ).]
29. Щеглов Д.В., Чебанюк С.В., Свиридюк О.Е., Сидоренко Е.Ф., Мамонова М.Ю. Критические стенозы мозговых артерий: особенности церебральной гемодинамики до и после эндovasкулярных операций. *Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия*. 2016;2:11–21. [Scheglov DV, Chebanyuk SV, Sviridyuk OE, Sidorenko EF, Mamonova MYu. Cerebral arteries critical stenosis: features of cerebral hemodynamic before and after endovascular operations. *Endovascular Neuroradiology*. 2016;2:11–21 (In Russ).]
30. Фокин А.А., Мудрякова М.В. Сравнительные результаты изменений хирургического лечения билатеральных атеросклеротических окклюзионно-стенотических сонных артерий. *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2016;11(3):71–8. [Fokin AA, Mudriakova MV. Comparative results of surgical treatment of bilateral atherosclerotic occlusive stenotic carotid artery disease. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2016;11(3):71–8 (In Russ).]
31. Телепнева М.Л., Логинов О.Е., Чеботарь Е.В., Катыхов В.В., Иванов Л.Н. Тактика хирургического лечения пациентов с контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):322–5 [Telepneva ML, Loginov OE, Chebotar EV, Katynov VV, Ivanov LN. A therapeutic approach to surgical treatment of patients with contralateral occlusion of the internal carotid artery. *Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(4):322–5 (In Russ).]
32. Карданов А.М., Айдемиров А.Н., Вафин А.З., Чемурзиев Р.А. Хирургическая реваскуляризация головного мозга в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):116–8. [Kardanov AM, Aydemirov AN, Vafin AZ, Chemurziev RA. Surgical revascularization of the brain in acute period of ischemic stroke. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(1):116–8 (In Russ).]
33. Хрипун А.И., Саликов А.В., Прямиков А.Д., Миронков А.Б., Асратян С.А., Абашин М.В., Михайленко В.П. Ранняя реваскуляризация головного мозга как профилактика повторного ишемического инсульта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;12:19–24. [Khripun AI, Salikov AV, Pryamikov AD, Mironkov AB, Asratyan SA, Abashin MV, Mikhaylenko VP. Early reconstruction of supra-aortic vessels as a prevention of recurrent ischemic stroke. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;12:19–24 (In Russ).]
34. Хрипун А.И., Саликов А.В., Прямиков А.Д., Миронков А.Б., Асратян С.А., Абашин М.В., Михайленко В.П. Ранняя реконструкция брахицефальных артерий как профилактика повторного ишемического инсульта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;7:18–23. [Khripun AI, Salikov AV, Pryamikov AD, Mironkov AB, Asratyan SA, Abashin MV, Mikhaylenko VP. Early reconstruction of brachiocephalic arteries as a prevention of recurrent ischemic stroke. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;7:18–23 (In Russ).]
35. De Castro-Afonso LH, Nakiri GS, Monsignore LM, Dos Santos AC, Leite JP, Fábio SR, et al. Early versus late carotid artery stenting for symptomatic carotid stenosis. *J Neuroradiol*. 2015;42(3):169–75.
36. Rantner B. How safe are carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the early period after carotid-related cerebral ischemia? *Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(6):853–7.
37. Farooq MU, Goshgarian C, Min J, Gorelick PB. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Exp Transl Stroke Med*. 2016;8(1):7–10.
38. Lai Z-C, Liu B, Chen Y, Ni L, Liu C-W. Prediction of cerebral hyperperfusion syndrome with velocity blood pressure index. *Chin Med J*. 2015;128(12):1611–7.
39. Oshida S, Ogasawara K, Saura H, Yoshida K, Fujiwara S, Kojima D, et al. Does preoperative measurement of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in addition to preoperative measurement of cerebral blood flow at the resting state increase the predictive accuracy of development of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy? Results from 500 cases with brain perfusion single-photon emission computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(2):141–8.
40. Наурызбаева Б.У., Куспангалиева Ш.У., Каримова А.С. Ультразвуковая диагностика каротидных стенозов в профилактике инсультов. *Вестник КазНМУ*. 2016;4:145–8. [Nauрызbayeva BU, Kuspangaliyeva ShU, Karimova AS. Ultrasound diagnosis of carotid stenosis in the prevention of stroke. *Vestnik KazNMU*. 2016;4:145–8 (In Russ).]
41. Сысоев К.А., Лобов Г.И., Дворецкий Д.П. Церебральный кровоток при ишемическом инсульте. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(8):904–21. [Sysoev KA, Lobov GI, Dvoretzkiy DP. Cerebral blood flow in course of ischemic stroke. *Russian Journal of Physiology*. 2018;104(8):904–21 (In Russ).]
42. Заваруев А.В., Яновой В.В. Алгоритм лечения окклюзионных поражений подключичных артерий с синдромом позвоночно-подключичного обкрадывания и сочетанным стенозом сонных артерий. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;1:34–7. [Zavaruev AV, Yanovoy VV. The algorithm for the treatment of occlusive lesions of subclavian arteries with spinal-subclavian steal syndrome and concomitant stenosis of carotid arteries. *Pacific Medical Journal*. 2018;1:34–7 (In Russ).]

УДК 617/735-002-036.22

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-30-33

Заболееваемость центральной серозной хориоретинопатией населения г. Казани: результаты ретроспективного эпидемиологического анализа за 2009–2018 гг.

Д.Р. Аглиуллин¹, Г.Р. Хасанова¹, Э.А. Абдулаева², С.Т. Аглиуллина¹, А.Н. Амиров², А.Н. Кусков³, А.А. Ким⁴, А.Ю. Расческов⁵, Д.А. Липинский⁶

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; ² Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия; ³ Республиканская клиническая офтальмологическая больница им. проф. Е.В. Адамыка, Казань, Россия; ⁴ Офтальмологическая клиника «Корд-Клиника», Казань, Россия; ⁵ Офтальмологический центр «Глазная хирургия Расческов», Казань, Россия; ⁶ Офтальмологическая клиника «Третий глаз», Казань, Россия

Цель: оценить заболеваемость населения центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХ) на примере крупного промышленного города России. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ЦСХ населения Казани за 2009–2018 гг. **Результаты.** С 2009 по 2018 гг. в Казани был зарегистрирован 831 новый случай ЦСХ. Для динамики годовых показателей заболеваемости была характерна статистически значимая тенденция к увеличению с темпом роста 105,2% и темпом прироста 5,2%. Медиана возраста пациентов составила 50 лет, минимальный возраст – 14, максимальный – 87 лет. Выявлена статистически значимая тенденция к повышению в многолетней динамике инцидентности в группах 30–39- и 40–49-летних. Сезонный подъем заболеваемости наблюдается в феврале, марте, апреле, октябре и ноябре. **Заключение.** Для многолетней заболеваемости ЦСХ в Казани характерна тенденция к росту и весенне-осенняя сезонность. Наибольшие показатели заболеваемости ЦСХ и статистически значимая тенденция к росту ее инцидентности в многолетней динамике отмечены в возрасте 30–49 лет.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, эпидемиология, ретроспективный анализ

Поступила в редакцию 26.05.2020 г. Принята к печати 03.06.2020 г.

Для цитирования: Аглиуллин Д.Р., Хасанова Г.Р., Абдулаева Э.А., Аглиуллина С.Т., Амиров А.Н., Кусков А.Н., Ким А.А., Расческов А.Ю., Липинский Д.А. Заболеваемость центральной серозной хориоретинопатией населения г. Казани: результаты ретроспективного эпидемиологического анализа за 2009–2018 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:30–3. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-30-33

Для корреспонденции: Аглиуллин Дамир Ришатович – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского ГМУ (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49), ORCID: 0000-0001-7474-609X; e-mail: dr.agliullin@gmail.com

The incidence of central serous chorioretinopathy in the population of Kazan: Results of a retrospective epidemiological analysis for 2009–2018

D.R. Agliullin¹, G.R. Khasanova¹, E.A. Abdulaeva², S.T. Agliullina¹, A.N. Amirov², A.N. Kuskov³, A.A. Kim⁴, A.Yu. Raschekov⁵, D.A. Lipinskiy⁶

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ² Kazan Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia; ³ Republican Clinical Ophthalmological Hospital named after Professor E.V. Adamyuk, Kazan, Russia; ⁴ Ophthalmological Clinic “Kord Clinic”, Kazan, Russia; ⁵ Ophthalmological Center “Eye Surgery Raschekoff”, Kazan, Russia; ⁶ Ophthalmological Clinic “Third Eye”, Kazan, Russia

Objective: To assess the incidence of central serous chorioretinopathy (CSC) through the example of a large industrial Russian city. **Methods:** A retrospective analysis of CSC of Kazan population for 2009–2018 has been done. **Results:** From 2009 to 2018, 831 new cases of CSC were registered in Kazan. A statistically significant upward trend with growth rate 105.2% and accession rate 5.2% was typical for the annual track record. The mean age of patients was 50 years, the minimum age was 14 years, the maximum age was 87 years. A statistically significant upward trend was detected in track record of incidence in groups of 30–39-year-old and 40–49-year-old. Seasonal increase of the incidence was recorded in February, March, April, October, and November. **Conclusions:** The upward trend and seasonal prevalence are typical for longterm morbidity of CSC in Kazan. The highest morbidity rate of CSC and statistically significant upward trend of its incidence in track record were recorded in the age of 30–39.

Keywords: central serous chorioretinopathy, epidemiology, retrospective analysis

Received: 26 May 2020; Accepted: 3 June 2020

For citation: Agliullin DR, Khasanova GR, Abdulaeva EA, Agliullina ST, Amirov AN, Kuskov AN, Kim AA, Raschekov AY, Lipinskiy DA. The incidence of central serous chorioretinopathy in the population of Kazan: Results of a retrospective epidemiological analysis for 2009–2018. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:30–3. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-30-33

Corresponding author: Damir R. Agliullin, MD, postgraduate student, Department of Epidemiology and Evidence Based Medicine, Kazan State Medical University (49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7474-609X; e-mail: dr.agliullin@gmail.com

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) – заболевание, характеризующееся развитием серозной отслойки нейросенсорной сетчатки и фильтрацией жидкости на уровне ретинального пигментного эпителия. У пациентов отмечаются затуманенное зрение, метаморфопсия, микропсия или относительная центральная скотома [1, 2]. Заболевание считается четвертым по распространенности среди всех видов патологии сетчатки после возрастной дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии и окклюзии вены сетчатки [3]. В связи со склонностью к хронизации, возможностью потери зрения и инвалидизации ЦСХ представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Этиопатогенез заболевания так же как и его эпидемиология изучены недостаточно. В доступной литературе нашлись только две работы зарубежных авторов, в которых проведен анализ многолетней динамики заболеваемости ЦСХ [2, 4]. Эпидемиология этого заболевания в Российской Федерации не изучалась.

Цель исследования – оценить заболеваемость населения ЦСХ на примере крупного промышленного города России.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ЦСХ населения г. Казани за 2009–2018 гг. Использованы данные Федеральной службы государственной статистики, а также данные из архивов всех офтальмологических клиник Казани: Республиканской клинической офтальмологической больницы имени профессора Е.В. Адамюка, офтальмологической клиники «Корд-Клиника», офтальмологического центра «Глазная хирургия Расческов», офтальмологической клиники «Кузляр» и офтальмологической клиники «Третий глаз». Определялись интенсивные показатели инцидентности ЦСХ, в том числе в отдельных возрастных группах (на 100 тысяч соответствующего населения). Многолетнюю динамику заболеваемости оценивали при помощи полиномиальной тенденции. Рассчитывались «теоретические» показатели заболеваемости. Для характеристики многолетней динамики заболеваемости определялись темпы ее роста и прироста [5]. Оценка статистической значимости тенденции многолетней динамики инцидентности проведена с помощью 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ) теоретических показателей (первого и последнего года линии тенденции) и/или с помощью t-критерия Стьюдента.

Также рассчитывались экстенсивные показатели заболеваемости, проведен сравнительный анализ ее структуры в 2009 и 2018 гг. Оценку статистической значимости различий в данной ситуации проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Количественные показатели возраста пациентов сравнивались за 2009 и 2018 гг. В связи с тем, что эти данные не

подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75}) и оценены с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Кроме этого, проанализированы закономерности помесечного движения инцидентности ЦСХ в Казани с 2009 по 2018 гг., рассчитаны внутригодовые интенсивные показатели заболеваемости, определена ее круглогодичная и сезонная динамика. Типовая кривая помесечной заболеваемости строилась на основе средних многолетних показателей (за каждый месяц года), круглогодичной – на основе среднемноголетних показателей. Индекс сезонности каждого месяца вычислялся как отношение средней многолетней заболеваемости за месяц к средней многолетней заболеваемости за весь период наблюдения [5].

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Jamovi, онлайн-калькуляторов OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ многолетней динамики заболеваемости ЦСХ

С 2009 по 2018 гг. в г. Казани зарегистрирован 831 новый случай ЦСХ. В многолетней динамике инцидентности можно выделить два периода: 1) стабильного уровня заболеваемости – с 2009 по 2014 гг. (около 6 случаев на 100 тыс. населения); 2) подъема заболеваемости – с 2015 по 2018 гг. Цикличность показателя в течение всего периода наблюдения отсутствовала. При сравнении 95 % доверительных границ теоретических уровней заболеваемости на 100 тыс. населения за 2009 г. (4,8–7,7) и за 2018 г. (8,1–11,6) выявлено отсутствие трансгрессии: заболеваемость характеризовалась статистически значимой ($p < 0,001$) тенденцией к увеличению с темпом роста 105,2 % и темпом прироста 5,2 %. За девять лет заболеваемость ЦСХ в городе увеличилась в 1,6 раза: теоретический уровень за 2009 г. – 6,3, за 2018 г. – 9,9 на 100 тыс. населения. Среднемноголетняя заболеваемость составила 7 случаев на 100 тыс. населения, средний прогностический уровень на 2019 г. – 11,2, максимальный и минимальный прогностические уровни – 11,6 и 10,6 на 100 тыс. населения, соответственно (рис. 1).

Заболеваемость ЦСХ в различных возрастных группах

В структуре заболеваемости по возрасту отмечалась относительная равномерность распределения пациентов за исключением группы до 30 лет (рис. 2). Медиана возраста равнялась 50 годам, интерквартильный размах – 39–61,5 года, минимальный возраст – 14, максимальный – 87 лет. При сравнении показателей 2009 и 2018 гг. для каждой возрастной группы было выявлено, что лишь среди 30–39-летних имелись

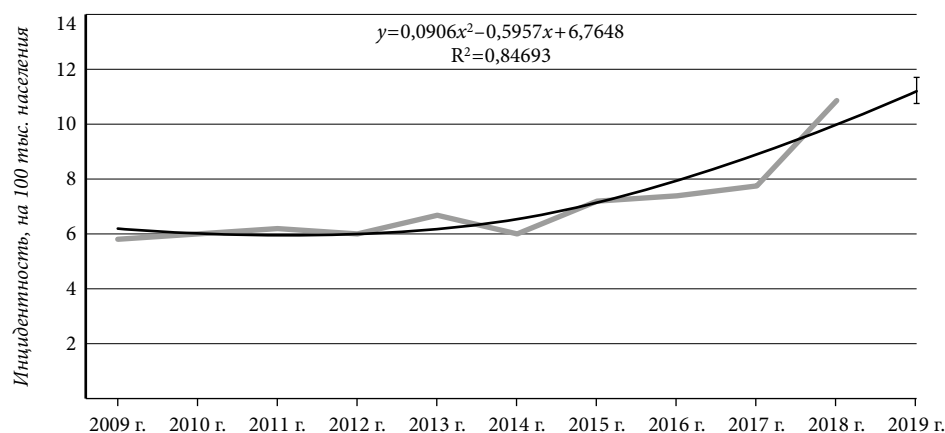


Рис. 1. Многолетняя динамика инцидентности ЦСХ в Казани за 2009–2018 гг. и прогноз (линия тренда) на 2019 г.

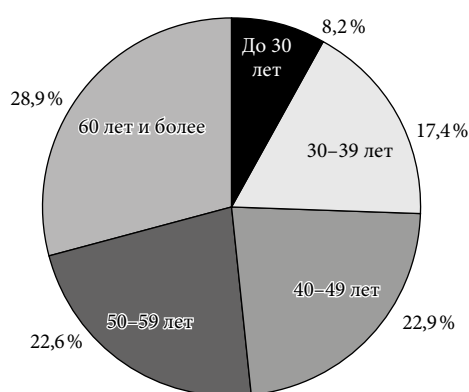


Рис. 2. Структура заболеваемости ЦСХ по возрасту (суммарная за 2009–2018 гг.).

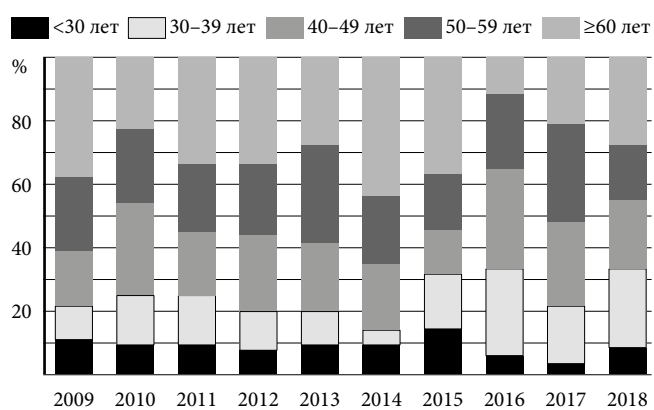


Рис. 3. Возрастная структура заболеваемости ЦСХ населения Казани за 2009–2018 гг.

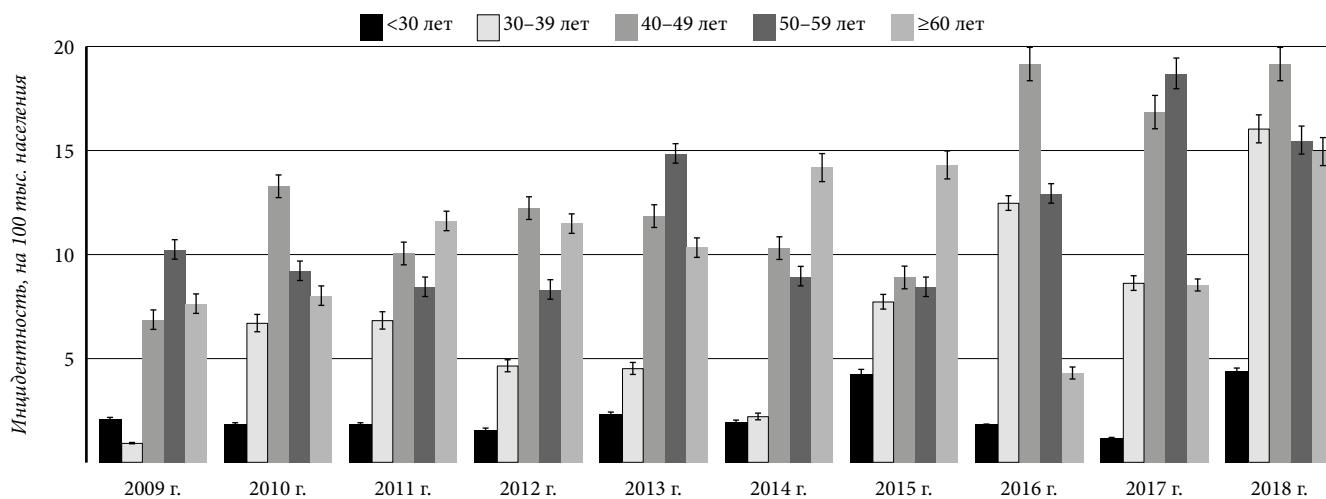


Рис. 4. Многолетняя динамика заболеваемости ЦСХ населения Казани за 2009–2018 гг. в различных возрастных группах.

статистически значимые изменения экстенсивных показателей: доля пациентов этого возраста за девять лет выросла с 10,6 до 17,5%: $\chi^2=5,4$, $df=1$, $p=0,02$ (рис. 3). В целом пациенты на момент выявления ЦСХ стали моложе: 2009 г. – $Me (Q_{25}-Q_{75})=56,5$ (41–67) лет, 2018 г. – $Me (Q_{25}-Q_{75})=46$ (37–61) лет ($U=3616$, $p=0,03$).

Выявлена статистически значимая тенденция к росту в многолетней динамике инцидентности в группах 30–39- ($p<0,001$) и 40–49-летних ($p<0,05$) пациентов. Темп прироста в этих группах составил 14,6 и 7,6%,

соответственно. Здесь же отмечены наибольшие показатели заболеваемости (рис. 4).

Анализ сезонности ЦСХ

Среднемесячный показатель заболеваемости ЦСХ относительно всех лет наблюдения составил 0,58 на 100 тыс. населения. При визуальной оценке графика внутригодовой динамики видно, что для ЦСХ была характерна весенне-осенняя сезонность. Наибольшая заболеваемость (0,74 на 100 тыс.) наблюдалась в феврале, наименьшая

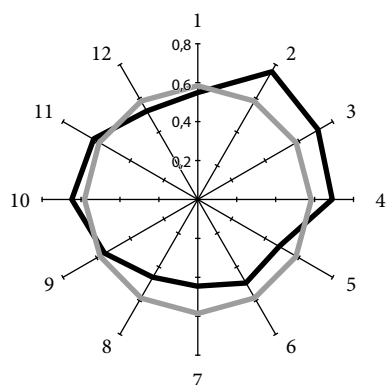


Рис. 5. Помесячный (1–12) график внутригодовой динамики заболеваемости ЦСХ населения Казани за 2009–2018 гг.:

серая линия – круглогодичная заболеваемость (на основе средней многолетней); черная линия – типовая кривая (на основе средней многолетней за каждый месяц года). Цена деления по осям – 0,2 на 100 тыс.

(0,46 на 100 тыс.) – в июле. Согласно показателю индекса сезонности ее подъем происходил в феврале, марте, апреле, октябре и ноябре (рис. 5).

Обсуждение полученных данных

Несмотря на то, что медико-социальная значимость ЦСХ не вызывает сомнений, работы, посвященные эпидемиологии этого заболевания, немногочисленны. По данным исследования, проведенного в округе Олмстед штата Миннесота (США) почти 20 лет назад, среднемноголетний уровень заболеваемости за 1980–2002 гг. составил 5,78 на 100 тыс. населения (95 % ДИ – 4,44–7,11) [2]. Исследование многолетней динамики заболеваемости ЦСХ в 2001–2006 гг., проведенное на Тайване, выявило тенденцию к росту показателя, при этом среднемноголетний уровень заболеваемости составил 21 на 100 тыс. населения [4], что выше аналогичного показателя для Казани, полученного в настоящем исследовании (7 на 100 тыс. населения). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза в цитируемых источниках оказался меньше, чем в нашем исследовании и составил 41 год [2] и 39 лет [4]. На собственном материале также выявлены тенденции к росту и «омоложению» заболеваемости.

Факторы риска ЦСХ изучены недостаточно. Имеются данные о неоднозначной роли расовой принадлежности, высокого уровня кортикостероидов в организме, инфицирования *Helicobacter pylori*, принадлежности к мужскому полу, курения, гипертонии, применения антибиотиков, употребления алкоголя, синдрома обструктивного апноэ во время сна, стресса и типа личности, наличия аутоиммунных заболеваний [6–15]. Соответственно, различия в распределении факторов риска, большая часть из которых даже не изучена, могут оказать влияние на показатели и структуру заболеваемости ЦСХ в разных регионах.

Выводы

1. Для многолетней заболеваемости центральной серозной хориоретинопатией в Казани характерна

тенденция к увеличению показателей и весенне-осенняя сезонность.

2. Наибольшая заболеваемость центральной серозной хориоретинопатией и статистически значимая тенденция к росту ее инцидентности в многолетней динамике отмечены в возрасте 30–49 лет.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ГРХ

Сбор и обработка материала – ДРА, АНА, ЭАА, АНК, ААК, АЮР, ДАЛ

Статистическая обработка – ДРА, СТА

Написание текста – ДРА, ГРХ, ЭАА

Редактирование – ГРХ

Литература / References

- Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2070–80.
- Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology*. 2008;115:169–73.
- Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2014;232:65–76.
- Tsai DC, Chen SJ, Huang CC. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: A population-based study. *PLoS One*. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0066858
- Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр, 2011:156. [Savilov ED, Astafyev VA, Zhdanova SN, Zarudnev EA. *Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала*. Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2011:156 (In Russ).]
- Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):166–73.
- Chan WM, Lai TY, Tano Y, Liu DT, Li KK, et al. Photodynamic therapy in macular diseases of asian populations: When East meets West. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:161–9.
- Desai UR, Alhalel AA, Campen TJ, Schiffman RM, Edwards PA, Jacobsen GR. Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(7):553–9.
- Schatz H. Central serous chorioretinopathy and serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin*. 1975;15:159–68.
- Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: A review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41:201–14.
- Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A case-control study. *Ophthalmology*. 2004;111:244–9.
- Mateo-Montoya A, Mauget-Fayse M. *Helicobacter pylori* as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:355–8.
- Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2012;32:709.
- Chatziralli I, Kabanarou SA, Parikakis E, Chatziralllis A, Xirou T, Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: Multivariate approach in a case-control study. *Current Eye Research*. 2017;42(7):1069–73.
- Tsai DC, Chen SJ, Huang CC. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: A population-based study in Taiwan. *Retina*. 2014;34:1867–74.

УДК 616-097-022:578.828-06:616.89-008.441.13-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-34-38

Особенности употребления алкоголя и стратегии его снижения среди ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении

А.А. Яковлев¹, Д. Келли², А.Г. Дьячков³, В.Б. Мусатов¹, Ю.А. Амирханян², А.В. Кузнецова⁴, Д.Г. Пирогов⁴, А.Ю. Мейлахс⁴, В.В. Нечаев⁵

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, С.-Петербург, Россия; ² Медицинский колледж Висконсина, Milwaukee, WI, USA; ³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, С.-Петербург, Россия; ⁴ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, С.-Петербург, Россия; ⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, С.-Петербург, Россия

Цель: оценить паттерны употребления алкоголя ВИЧ-инфицированными и определить эффективные и неэффективные стратегии по снижению вреда от употребления алкоголя. **Материал и методы.** Проведено анкетирование 286 пациентов с ВИЧ-инфекцией, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении, а также качественное исследование путем метода фокус-групп лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в г. Санкт-Петербурге. **Результаты.** Практически половина пациентов демонстрировала небезопасный уровень употребления алкоголя, что оказывало неблагоприятное влияние на приверженность к медицинскому наблюдению. Лица из ближайшего окружения ВИЧ-инфицированных оказывали как позитивное, так и негативное влияние на паттерны употребления алкоголя. **Заключение.** Употребление алкоголя – распространенная поведенческая практика среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, требующая периодического мониторинга. Ближайшее окружение больного оказывает влияние на его поведение и может быть использовано при планировании профилактических программ в области аддиктивной патологии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, приверженность лечению, алкогольная зависимость, антиретровирусные препараты, качественное исследование

Поступила в редакцию 03.04.2019 г. Принята к печати 08.06.2020 г.

Для цитирования: Яковлев А.А., Келли Д., Дьячков А.Г., Мусатов В.Б., Амирханян Ю.А., Кузнецова А.В., Пирогов Д.Г., Мейлахс А.Ю., Нечаев В.В. Особенности употребления алкоголя и стратегии его снижения среди ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:34–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-34-38

Для корреспонденции: Дьячков Андрей Георгиевич – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8), ORCID: 0000-0003-3590-9145; e-mail: cd4@inbox.ru

Alcohol consumption features and strategy to reduce its consumption among HIV-positive inpatient and outpatient patients

A.A. Yakovlev¹, J. Kelly², A.G. Dyachkov³, V.B. Musatov¹, Y.A. Amirkhanian², A.V. Kuznetsova⁴, D.G. Pirogov⁴, A.Yu. Meylakh⁴, V.V. Nechaev⁵

¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ² Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ³ First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ⁴ Botkin Clinical Isolation Hospital, Saint Petersburg, Russia; ⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Objective: To assess the patterns of alcohol consumption by HIV-positive patients and to determine effective and ineffective strategies to reduce harm from alcohol consumption. **Methods:** A survey of 286 HIV-positive inpatient and outpatient patients was carried out as well as a qualitative study by focus group method of HIV-positive individuals living in St. Petersburg. **Results:** Almost the half of patients has demonstrated a dangerous level of alcohol consumption that affected adherence to treatment. Persons closest to HIV-positive patients have both positive and negative effect on the patterns of alcohol consumption. **Conclusions:** Alcohol consumption is a common behavioral practice among HIV-positive patients requiring periodic monitoring. Persons closest to a patient influence his/her behavior and can be used in planning of preventive measures in addictive pathology.

Keywords: HIV infection, adherence to treatment, alcohol dependence, antiretroviral drugs, quality research

Received: 3 April 2019; Accepted: 8 June 2020

For citation: Yakovlev AA, Kelly J, Dyachkov AG, Musatov VB, Amirkhanian YA, Kuznetsova AV, Pirogov DG, Meylakh AY, Nechaev VV. Alcohol consumption features and strategy to reduce its consumption among HIV-positive inpatient and outpatient patients. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:34–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-34-38

Corresponding author: Andrey G. Dyachkov, MD, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, First Pavlov State Medical University (6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3590-9145; e-mail: cd4@inbox.ru

Употребление алкоголя – фактор, влияющий на приверженность людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, к медицинскому наблюдению и лечению, увеличивающий риск госпитализации и летального исхода [1, 2]. Вместе с тем процесс тестирования и терапии, а также психологические аспекты, связанные с принятием диагноза ВИЧ-инфекции, служат мощными стрессовыми факторами и приводят к социальной дезадаптации на всех стадиях этого заболевания [3]. Частота употребления алкоголя среди ВИЧ-инфицированных и в общей популяции в целом сопоставима и ассоциирована с риском неблагоприятных клинических исходов этой инфекции [4]. Особую роль в повышении частоты употребления алкоголя при установлении диагноза ВИЧ-инфекции играют степень стигматизации пациентов в обществе и возможность получения ими адекватной социальной поддержки от ближайшего окружения [5]. При выявлении ВИЧ-инфекции человек проходит через несколько стадий принятия диагноза, каждая из которых характеризуется типовыми психологическими реакциями [6]. На каждой из этих стадий физиологические и психологические аспекты заболевания оказывают влияние на приверженность лечению и медицинскому наблюдению. При этом среди ВИЧ-инфицированных чаще, чем в общей популяции, встречаются депрессивные расстройства, и резко повышен риск суицидального поведения [7, 8].

Воздействие ВИЧ-инфекции на употребление алкоголя является многоплановым и претерпевает изменения в процессе принятия диагноза как самим пациентом, так и его окружением [9]. В то же время употребление алкоголя ускоряет прогрессирование инфекционного процесса, а отдельные исследования демонстрируют увеличение употребления спиртных напитков пациентами на стадии СПИДа [10]. Как было показано в нашей предыдущей работе, употребление алкоголя отрицательно сказывается на регулярности посещений врача-инфекциониста такими больными [11].

Для определения эффективных стратегий профилактических вмешательств в области ВИЧ-инфекции и аддиктивной патологии активно используются инструменты качественных исследований, которые ориентированы на описание проблемы со стороны участников процесса и позволяют получить уникальную информацию в контексте местных условий и особенностей [12]. Качественные исследования позволяют выявить и описать факторы, препятствующие вовлечению ВИЧ-инфицированных в медицинское наблюдение, и барьеры приверженности терапии [13].

Цель исследования: оценить паттерны употребления алкоголя ВИЧ-инфицированными и определить эффективные и неэффективные стратегии по снижению вреда от употребления алкоголя.

Материал и методы

В исследование были включены две группы ВИЧ-инфицированных, подписавших информированное согласие. Первую группу составили пациенты, находившиеся на

амбулаторном лечении, вторую – госпитализированные в специализированные отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в 2017 г. Все лица, включенные в исследование, проходили письменное анкетирование, которое носило анонимный характер и осуществлялось в индивидуальном порядке. Основная анкета включала в себя вопросы, отражающие социально-демографические характеристики, определение поведенческих рисков, наличие наркологической патологии и опыта приема антиретровирусных препаратов (АРВ). Оценка уровня употребления алкоголя проводилась на основании одобренного ВОЗ опросника «Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя» (The Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT). Согласно рекомендованной методике по результатам тестирования все пациенты были условно разделены на три группы: 1) безопасное употребление алкоголя, 2) опасное употребление алкоголя, 3) высокий риск или наличие алкогольной зависимости [14].

Связь между отдельными ответами в опросниках проверялась с помощью таблиц сопряженности и точного критерия Фишера (для таблиц, построенных по небольшим объемам данных) или критерия χ^2 (для таблиц, построенных по большим выборкам). Сравнение количественных параметров проходило с использованием непараметрического теста Манна–Уитни–Уилкоксона. Для принятия решения о статистической значимости различий между группами применялся порог на уровне $p \leq 0,05$. Величина отношения шансов (ОШ) была охарактеризована 95 % доверительным интервалом (ДИ). Все расчеты делались в системе компьютерной математики R (версия 3.4.1).

Качественный этап исследования был проведен среди пациентов, находящихся на амбулаторном лечении. Было организовано семь фокус-групп с дружескими сетями ВИЧ-позитивных лиц. Всего в фокус-группы было включено 40 человек, входящих в состав семи дружеских интернет-сетей.

Результаты исследования

Информированное согласие на участие в исследовании дали 286 человек, включая 121 амбулаторного и 165 стационарных пациентов. Все они приняли участие в письменном анкетировании, затрагивающем социально-демографические показатели, опыт лечения ВИЧ-инфекции и вопросы аддиктивной патологии. Различающиеся параметры по результатам анкетирования отражены в табл. 1.

По данным анкеты AUDIT половина пациентов соответствовала критериям безопасного употребления алкоголя, около трети – критериям опасного употребления, а высокий риск алкогольной зависимости и ее наличие выявлены практически в каждом пятом случае (табл. 2). Среднее количество стандартных порций алкоголя (14 г чистого алкоголя, что соответствует примерно 45 мл крепкого алкоголя или 150 мл вина, или 350 мл пива), которые употребляли опрошенные

Таблица 1

Различающиеся параметры амбулаторных и стационарных пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией

Параметр		Амбулаторные пациенты		Стационарные пациенты	
		абс.	%	абс.	%
Пол	мужчины	102	84,3 ^б	92	55,8
	женщины	19	15,7	73	44,2
Сексуальная ориентация	исключительно гетеросексуальная	65	53,7	155	94,0
	преимущественно гетеросексуальная	1	0,8	2	1,2
	бисексуальная	4	3,3	3	1,8
	преимущественно гомосексуальная	6	5,0	1	0,6
	исключительно гомосексуальная	45	37,2 ^в	2	1,2
	не ответили	–	–	2	1,2
АРВТ ^а на момент анкетирования		75	61,9 ^г	71	43,0

^а Антиретровирусная терапия.

^б ОШ – 4,23, 95% ДИ: 2,32–8,06; $p < 0,001$ (для пола).

^в ОШ – 52,9, 95% ДИ: 13,16–462,96; $p < 0,001$ (для сексуальной ориентации).

^г ОШ – 2,15, 95% ДИ: 1,3–3,6; $p = 0,00184$.

Таблица 2

Расстройства, обусловленные алкоголем, у ВИЧ-инфицированных

Результат AUDIT	Амбулаторные пациенты		Стационарные пациенты		Все пациенты	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Безопасное употребление	64	52,9	80	48,5	144	50,4
Опасное употребление	38	31,4	41	24,8	79	27,6
Риск или наличие зависимости	19	15,7	44	26,7	63	22,0
Всего:	121	100,0	165	100,0	286	100,0

за последнюю неделю, равнялось 13,5 (медиана – 9 порций). Максимальное потребление алкоголя, отмеченное среди участников фокус-групп, составило 55 стандартных порций за последнюю неделю.

В ходе качественных интервью было подтверждено, что употребление алкоголя – распространенная поведенческая практика среди ВИЧ-инфицированных. Из 40 человек, участвовавших в глубинных интервью, три четверти (33 человека) сообщили, что употребляли алкоголь за последний месяц, а каждый второй (22 человека) употребляли его за последнюю неделю. Среди 40 участников фокус-групп на момент проведения исследования семь ежедневно употребляли алкоголь, двенадцать практиковали эпизодическое употребление и еще двенадцать – употребляли алкогольные напитки редко и в малых дозах (по праздникам или «особым случаям»). Шесть человек воздерживались от алкоголя, находясь в процессе выздоровления при лечении зависимости от психоактивных веществ, трое опрошенных отмечали редкий прием алкоголя в малых дозах из-за преимущественного употребления психоактивных препаратов.

Отдельное внимание было уделено изучению влияния алкоголя в разные периоды жизни пациентов на различных стадиях развития ВИЧ-инфекции. В период постановки диагноза, когда они только узнавали о ВИЧ-позитивном статусе, 10 из 40 человек отметили увеличение употребления алкоголя, в том числе восемь подтвердили, что стали выпивать больше, а двое сообщили об однократном чрезмерном употреблении

для снятия стресса после подтверждения диагноза. Еще 17 участников опроса не отметили значимых изменений в количестве употребляемого алкоголя на тот момент, шесть человек снизили его, а семеро сообщили о «неактуальности алкоголя» поскольку на тот момент употребляли другие психоактивные вещества – как правило, внутривенные наркотики. При детальном анализе информации (цитат), полученной от участников, которые рассказывали о снижении употребления алкоголя или о том, что алкоголь не принимали вообще, было показано, что значимая часть подобных ответов была связана с общим ухудшением здоровья и скорее с «невозможностью выпивать», чем с сознательным решением «прекратить пить». Среди пациентов, которые употребляли алкоголь в этот период, большинство (18 человек) считало, что его прием никак не повлиял на их включение в медицинское наблюдение, при этом шесть человек отметили, что употребление алкоголя затягивало первый визит к врачу. Были зафиксированы и противоположные мнения о влиянии спиртных напитков на регулярность визитов к врачу. Так, 13 человек считали, что алкоголь не мешал их приверженности к наблюдению, приводя следующие аргументы:

- ♦ не пьют несколько дней до визита к врачу из-за возможного влияния употребления на результаты анализов;
- ♦ не беспокоятся о последствиях употребления алкоголя даже накануне врачебного визита («не заморачивался и с перегаром мог прийти»);

- ♦ записываются к врачу заранее и соответственно могут спланировать употребление алкоголя;
- ♦ практикуют крайне малое и редкое употребление спиртных напитков, не влияющее на выполнение визитов.

Другая группа (8 участников) рассказали о ситуациях, когда алкоголь выступал барьером для визита к врачу, так как они отмечали:

- ♦ плохое самочувствие наутро после чрезмерной выпивки, из-за чего не смогли выполнить визит, пропустили или перенесли его;
- ♦ пропуск визита при совпадении времени консультации и времени мероприятия, на котором предполагалось употребление спиртных напитков;
- ♦ спонтанное (незапланированное) употребление алкоголя и отказ от визита;
- ♦ период запоя, намерение появиться у врача после прекращения употребления алкоголя, которое все не наступало.

Основные паттерны употребления алкоголя в период начала антиретровирусной терапии – это снижение его дозы или стабильное употребление в малых количествах. Приводились следующие мнения, обосновывающие снижение дозы: «доктор сказал, что лучше не пить», «когда начала терапию и напилась, стало очень плохо, поняла, что лучше не пить». При этом участники признавали, что спиртные напитки рассматриваются многими из них как барьер для приверженности терапии. 16 членов фокус-групп рассказали о личном опыте, когда из-за употребления алкоголя они пропустили или задержали прием препаратов: «перебрал, уснул, не услышал будильник», «я мог забыть выпить лекарство, когда был пьян или спал... но все равно принимал его по истечении 4–5 часов», «когда пьешь, за временем не всегда можно уследить, бывало такое, что пропускаешь, вспоминаешь – время, когда нужно было выпить вечерние таблетки, давно упущено, а утром тяжело встать, соответственно, можно пропустить еще и утренний прием».

Обсуждение полученных данных

При сопоставимых показателях возраста, уровня образования и семейного статуса среди амбулаторных пациентов достоверно чаще встречались лица, получавшие АРП, лица мужского пола и мужчины, практиковавшие секс с мужчинами. По результатам анализа опросника AUDIT можно заключить, что половина опрошенных, как на амбулаторном, так и на стационарном этапах наблюдения, имели небезопасный уровень употребления спиртных напитков. При сравнении этого уровня среди амбулаторных и стационарных пациентов определено, что мужчины, получающие лечение в стационаре, чаще чем мужчины на амбулаторном лечении имели риск или наличие алкогольной зависимости. Среди женщин такой закономерности выявлено не было. Показана статистически достоверная разница в употреблении алкоголя в зависимости от сексуальной ориентации: исключительно гетеросексуальные респонденты обоих

полов в отличие от исключительно гомосексуальных чаще имели алкогольную зависимость и опасный уровень употребления спиртных напитков. Сходная закономерность была отмечена и для уровня образования: лица с законченным средним и средним специальным образованием чаще характеризовались опасной степенью употребления алкоголя и риском или наличием алкогольной зависимости, чем люди с законченным высшим образованием. Последние чаще, чем лица с незаконченным высшим образованием демонстрировали безопасный уровень употребления алкоголя. Достоверных различий по объему употребления спиртных напитков среди амбулаторных и стационарных пациентов в зависимости от приема АРП не зарегистрировано.

Установлено, что не только употребление алкоголя самим ВИЧ-инфицированным, но и близкими людьми, влияло на срывы визита к врачу. Например, описывалась ситуация, когда, полагаясь на помощь близкого и обещание посидеть с ребенком, женщина запланировала визит в поликлинику, но в последний момент из-за состояния алкогольного опьянения у близкого человека, визит в медицинское учреждение не состоялся.

Важным результатом исследования стало выявление довольно распространенного в среде лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, паттерна сознательного отказа от терапии, из-за опасений, что входящие в состав АРП лекарства, принятые с алкоголем, либо не подействуют, либо принесут вред организму: «я считаю терапия на пьянку – еще хуже будет», «я не пью лекарства вечером, если планируется алкоголь», «мне говорили, что лечение не подействует, я тоже его не принимаю (когда выпиваю)», «даже наркотики лучше употреблять с терапией, в смысле – действует хотя бы, а с алкоголем – нет». В целом, более половины участников качественного исследования придерживались мнения о взаимонегативном сочетании АРП и алкоголя.

Полученные результаты свидетельствуют, что буквально любая ситуация может выступить триггером употребления алкоголя: праздник или атмосфера веселья, встреча с родственниками, совместный отдых с друзьями, стрессы и негативные переживания, совместное проведение времени с выпивающими людьми, наконец, просто выходные. При этом выявлено ограниченное число причин, которые могут заставить сдержаться, выпить меньше или вовсе отказаться от употребления спиртных напитков. В качестве таких сдерживающих факторов участники исследования называли:

- ♦ важные дела или взятые на себя обязательства (надо на работу, на встречу, предстоит авиаперелет, нужно сесть за руль);
- ♦ ответственность перед семьей и близкими людьми (переживания и забота о близких, возможная угроза отношениям из-за алкоголя, жизнь с непьющим человеком);
- ♦ ответственность перед детьми – могут остановить само присутствие ребенка, мысли о негативном примере для ребенка, беременность (ее наличие или планирование);

- ♦ ухудшение здоровья (плохое самочувствие после приема алкоголя, ухудшение результатов анализов, соматические осложнения, связанные с алкоголем, реальная угроза здоровью, негативный пример знакомых);
- ♦ рекомендации врачей, которым доверяет пациент, по ограничению или исключению алкоголя, отказ от алкоголя перед запланированным медицинским визитом.

Более редкими были упоминания о таких мотивах отказа от алкоголя как: финансовые причины (дорого пить качественный алкоголь), опасения за срыв ремиссии от наркотической зависимости и, наконец, наличие внутреннего самоконтроля (его отметили только три человека из 40).

В качестве неэффективной социальной поддержки для контроля употребления спиртных напитков были названы такие формы воздействия, как прямые запреты, угрозы, ультиматумы, ограничение свободы, «чтение нотаций», обесценивание роли в семье, навешивание ярлыка «алкоголик», унижение достоинства, негативное отношение окружающих к попыткам полного отказа от алкоголя или уменьшения его приема, различные рекомендации от людей, имеющих собственные проблемы с алкоголем.

Заключение

Настоящее исследование свидетельствует, что употребление алкоголя широко распространено среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, и отрицательно сказывается на их сохранении в системе медицинского наблюдения. Важной особенностью стало получение информации на основе управляемой дискуссии среди реально существующих дружеских сетей ВИЧ-инфицированных. Проведенное качественное исследование является одной из первых пилотных работ в области ВИЧ-инфекции в России, в которой систематически изучается социальная поддержка и взаимодействие внутри социальных сетей. Данные, полученные при анализе результатов работы с фокус-группами позволили выявить особенности социальной поддержки и ее влияние на приверженность медицинскому наблюдению и лечению. Помимо установления широкого распространения употребления алкоголя среди ВИЧ-инфицированных было продемонстрировано его значение в качестве барьера, препятствующего включению пациентов в систему медицинского сервиса и снижающего приверженность к лечению. Выявлены «работающие» советы по контролю объема выпиваемого алкоголя и, наоборот, неприемлемые, неэффективные, в том числе способные спровоцировать на употребление алкоголя.

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

Источник финансирования: авторы статьи получили финансовую поддержку РФФИ в рамках научного проекта №17-56-30026 и Национального института психического здоровья США (грант № R01MH113555).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ААЯ, ДК, ЮАА

Сбор и обработка материала – АГД, ДНП, АВК, АЮМ
Статистическая обработка – АГД
Написание текста – АГД, ВБМ, ВВН

Литература / References

1. Akgün KM, Gordon K, Pisani M, Fried T, McGinnis K, Tate J, et al. Risk factors for hospitalization and medical intensive care unit (MICU) admission among HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):52–9.
2. Braithwaite RS, Bryant KJ. Influence of alcohol consumption on adherence to and toxicity of antiretroviral therapy and survival. *Alcohol Res Health*. 2010;33(3):280–7.
3. Kontomanolis EN, Michalopoulos S, Gkasdaris G, Fasoulakis Z. The social stigma of HIV-AIDS: Society's role. *HIV/AIDS (Auckl)*. 2017;9:111–8.
4. Freiberg MS, McGinnis KA, Kraemer K, Samet JH, Conigliaro J, Curtis E, et al. The association between alcohol consumption and prevalent cardiovascular diseases among HIV infected and uninfected men. *Journal of acquired immune deficiency syndromes. J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(2):247–53.
5. Hansen NB, Cavanaugh CE, Vaughan EL, Connell CM, Tate DC, Sikkema KJ. The influence of personality disorder indication, social support, and grief on alcohol and cocaine use among HIV-positive adults coping with AIDS-related bereavement. *AIDS and Behavior*. 2009;13(2):375–84.
6. Ramovha R, Khoza LB, Lebesse RT, Shilubane HN. The psychological experience of HIV and Aids by newly diagnosed infected patients at hospital A of Vhembe District, Limpopo Province. *J AIDS Clinic Res*. 2012;S1:006. doi: 10.4172/2155-6113.S1-006
7. Carrieri MP, Marcellin F, Fressard L, Préau M, Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, et al. Suicide risk in a representative sample of people receiving HIV care: Time to target most-at-risk populations (ANRS VESPA2 French national survey). *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171645. doi: 10.1371/journal.pone.0171645
8. Lakoa RM, Noubiap JJN, Fang Y, Ntone FE, Kuaban C. Prevalence and correlates of depressive symptoms in HIV-positive patients: A cross-sectional study among newly diagnosed patients in Yaoundé, Cameroon. *BMC Psychiatry*. 2013;13:228.
9. Sundararajan R, Wyatt MA, Woolf-King S, Pisarski EE, Emenyonu N, Muyindike WR, et al. Qualitative study of changes in alcohol use among HIV-infected adults entering care and treatment for HIV/AIDS in Rural Southwest Uganda. *AIDS and Behavior*. 2015;19(4):732–41.
10. Lake-Bakaar G, Grimson R. Alcohol abuse and stage of HIV disease in intravenous drug abusers. *J R Soc Med*. 1996;89(7):389–92.
11. Яковлев А.А., Амирханян Ю.А., Мусатов В.Б., Чайка Н.А., Яблонский П.К., Кострицкая С.С. Новые методологические подходы в улучшении вовлечения ВИЧ-инфицированных пациентов в систему оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014;6(1):66–73. [Yakovlev AA, Amirkhanyan YA, Musatov VB, Chaika NA, Yablonskiy PK, Kostritskaya SS. New approaches to increasing the involvement of HIV patients in health care in St. Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2014;6(1):66–73 (In Russ).]
12. Power R. The role of qualitative research in HIV/AIDS. *AIDS*. 1998;12(7):687–95.
13. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кузнецова А.В., Мейлахс А.Ю., Амирханян Ю.А., Чайка Н.А. Мнения специалистов о факторах, способствующих и препятствующих вовлечению и удержанию ВИЧ-инфицированных пациентов в систему медицинского сервиса. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015;7(1):101–7. [Yakovlev AA, Musatov VB, Kuznetsova AV, Meylakh AY, Amirkhanyan YA, Chaika NA. Professional opinions about factors that facilitate or hamper HIV patients attracting to and retaining in the scope of health care services. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2015;7(1):101–7 (In Russ).]
14. The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care WHO/MSD/MSB/01.6a. WHO. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67205/1/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf (Accessed April 12, 2019).

УДК 617.723-06:618.3-06:616.8-009.24-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-39-42

Динамика показателей хориоретинальной гемодинамики после курсов медикаментозной профилактики у женщин группы риска по формированию сосудистой ретиальной патологии

О.В. Коленко^{1, 2}, Е.Л. Сорокин^{1, 3}, А.А. Филь¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия; ² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия; ³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель: клиническая оценка показателей хориоретинальной гемодинамики у женщин группы риска по сосудистой ретиальной патологии до и после курсов медикаментозной профилактики. **Материал и методы.** Обследованы 60 женщин, перенесших преэклампсию во время беременности. 1-я группа пациенток (30 человек) получала курсы медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции: сулодексид, экстракт листьев гинко билоба («Танакан»), аскорбиновая кислота. 2-я группа (30 женщин) не получала профилактического лечения. Группу контроля сформировали 30 женщин, которые перенесли физиологическую беременность (роды через естественные пути, без осложнений). Показателей хориоретинальной гемодинамики определялись спустя 6–8 месяцев и 3–4,5 года после родов. **Результаты.** К концу срока наблюдения в 1-й группе статистически значимо увеличились скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях, плотность сосудов сетчатки и субфовеолярная толщина хориоидеи и уменьшилась площадь аваскулярной зоны сетчатки. **Заключение.** Длительная медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции снижает риск формирования сосудистой патологии глаза у женщин, перенесших преэклампсию во время беременности.

Поступила в редакцию 11.03.2020 г. Принята к печати 16.06.2020 г.

Ключевые слова: преэклампсия, линейная скорость кровотока, макулярный кровоток, эндотелиальная дисфункция, медикаментозная коррекция

Для цитирования: Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А. Динамика показателей хориоретинальной гемодинамики после курсов медикаментозной профилактики у женщин группы риска по формированию сосудистой ретиальной патологии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;3:39–42. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-39-42

Для корреспонденции: Коленко Олег Владимирович – канд. мед. наук, доцент, директор Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), доцент кафедры офтальмологии Института повышения квалификации специалистов здравоохранения, ORCID: 0000-0001-7501-5571; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

The dynamics of chorioretinal hemodynamics after courses of preventive care in women at risk for the formation of vascular retinal pathology

O.V. Kolenko^{1, 2}, E.L. Sorokin^{1, 3}, A.A. Fil¹

¹ S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; ² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia; ³ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Objective: Clinical assessment of chorioretinal hemodynamics in women at risk for vascular retinal pathology before and after long-term courses of preventive care. **Methods:** 60 women having undergone preeclampsia during pregnancy were examined. The 1st group of patients (30 people) got courses of medicamentous correction of endothelial dysfunction: sulodexide, ginkgo biloba (Tanakan), ascorbic acid. The 2nd group (30 women) did not get preventive care. The control group included 30 women having undergone physiological pregnancy (vaginal delivery, without complications). Parameters of chorioretinal hemodynamics were determined 6–8 months later and 3–4.5 years later after delivery. **Results:** By the end of the follow-up, in the 1st group, the blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries statistically significantly increased; the density of the retinal vessels and subfoveal thickness of the choroid and the area of the avascular zone of the retina decreased. **Conclusions:** The long-term medicamentous correction of endothelial dysfunction reduces the risk of vascular pathology development in women having undergone preeclampsia during the pregnancy.

Keywords: preeclampsia, linear blood flow velocity, macular blood flow, endothelial dysfunction, medicamentous correction

Received: 11 March 2020; Accepted: 16 June 2020

For citation: Kolenko OV, Sorokin EL, Fil AA. The dynamics of chorioretinal hemodynamics after courses of preventive care in women at risk for the formation of vascular retinal pathology. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:39–42. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-39-42

Corresponding author: Oleg V. Kolenko, MD, PhD, director of the Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation), associate professor of the Postgraduate Institute for Public Health Workers; ORCID: 0000-0001-7501-5571; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Собственные многолетние исследования сосудистых ретиальных расстройств у женщин показали, что одним из значимых факторов, влияющих на их формирование, служит перенесенная преэклампсия [1–5]. Поскольку в общей структуре беременных преэклампсия встречается достаточно часто (15–20 %), значимость данной проблемы становится весьма важной и касается здоровья и качества жизни многих молодых женщин [6–8]. После выявления взаимосвязи между преэклампсией и сосудистой ретиальной патологией и анализа ее предикторов нами был разработан прогностический алгоритм выявления риска формирования сосудистых ретиальных расстройств в отдаленном постродовом периоде [2, 3]. Для женщин группы риска был предложен метод профилактического лечения, направленный на длительную коррекцию системной эндотелиальной дисфункции, считающейся основой сосудистых ретиальных расстройств [5].

Цель работы – клиническая оценка показателей хориоретиальной гемодинамики у женщин группы риска по сосудистой ретиальной патологии до и после длительных курсов медикаментозной профилактики.

Материал и методы

Из группы риска по сосудистой ретиальной патологии отобрано 60 женщин, перенесших преэклампсию во время беременности (во всех случаях беременность завершилась родами). Предикторы формирования сосудистой патологии глаза определялись по возрасту на момент родов и степени преэклампсии, наличию хронической артериальной гипертензии, средней плотности поверхностного сосудистого сплетения и площади аваскулярной зоны сетчатки, субфовеолярной толщине хориоидеи, скорости кровотока, индексу резистентности, пульсационному индексу и объему макулярной сетчатки [2, 3]. Срок после родов перед началом исследования колебался от 6 до 8 месяцев.

Женщины были разделены на две группы:

1-я группа – 30 пациенток в возрасте от 21 года до 42 лет, которым систематически проводились курсы медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции (в пяти случаях преэклампсия протекала на фоне хронической артериальной гипертензии).

2-я группа – 30 пациенток от 23 до 43 лет, которые не получали профилактического лечения (в пяти случаях во время беременности диагностирована преэклампсия тяжелой степени, в четырех – преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии).

Кроме того, была сформирована группа контроля – 30 женщин от 19 до 38 лет после физиологической беременности (роды через естественные пути, без осложнений).

Исследование проводилось в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией (Эдинбург, 2000). Каждая пациентка подписывала информированное

согласие на проведение обследования и лечения. Дизайн исследования получил положительное заключение локального этического комитета Института повышения квалификации специалистов здравоохранения (г. Хабаровск).

С целью ангиопротекции пациенткам 1-й группы назначался сулодексид (Alfasigma S.p.A., Италия: 500 ЕД в сутки – по 1 капсуле 2 раза в день, курсовая доза – 15000 ЕД), для улучшения ретиальной микроциркуляции и реологических свойств крови – экстракт листьев гинко билоба («Танакан», Beaufour Ipsen Industrie, Франция: 120 мг в сутки – по 1 капсуле 3 раза в день, курсовая доза – 3,6 г), для повышения антиоксидантной активности крови – аскорбиновая кислота («Фармстандарт-Уфа-ВИТА», Россия: 100 мг в сутки – по 2 драже 1 раз в день, курсовая доза – 3 г) [5]. Все препараты разрешены для применения в офтальмологии [9–12]. Препараты «Танакан» и сулодексид не имеют доказанной безопасности при использовании во время грудного вскармливания, поэтому одним из критериев формирования 1-й группы стало завершение периода лактации на момент назначения этих лекарственных средств [10–12]. Длительность системной профилактики равнялась 3–4,5 года: месячные курсы приема препаратов с периодичностью в полгода.

Во всех случаях на оптическом когерентном томографе RTVue XR Avanti (Optovue, США) в режиме ангиографии исследовался макулярный кровоток. По протоколу сканирования HD Angio Retina 6×6 оценивались плотность поверхностного сосудистого сплетения и площадь аваскулярной зоны сетчатки. Субфовеолярная толщина хориоидеи (расстояние по вертикали от пигментного эпителия до границы склера/хориоидеи) определялась по протоколу сканирования Retina Map. На многофункциональном ультразвуковом диагностическом приборе Logiq E (General Electric, США) при помощи цветного доплеровского картирования оценивались показатели линейной скорости кровотока в системе задних коротких цилиарных артерий глаза.

Обследование выполнялось двукратно: спустя 6–8 месяцев после родов и через 3–4,5 года после родов. Хориоретиальная гемодинамика в 1-й группе оценивалась до и после курсов медикаментозной профилактики.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 20 (США). Проверка нормальности распределений осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Критический уровень значимости принимался равным 0,01.

Результаты исследования

Спустя 6–8 месяцев после родов показатели линейной скорости кровотока в задних коротких цилиарных

Таблица

Показатели хориоретинальной гемодинамики у женщин после родов при беременности, осложненной преэклампсией (М±σ)

Срок после родов	Группа	Скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях ^а					Характеристика макулярного кровотока ^г		
		Vmax, см/с	Vmin, см/с	Vmed, см/с	RI	PI	ОПС, %	ПАЗ, мм ²	СТХ, мкм
6–8 мес. ^а	1-я группа	9,47±1,21	3,54±0,64	5,37±0,58	1,12±0,07	0,84±0,14	46,1±2,3	0,481±0,070	248±16
	2-я группа	9,58±1,17	3,76±0,63	5,45±0,43	1,15±0,08	0,84±0,14	47,1±1,9	0,531±0,170	238±15
	Контроль	13,32±1,40	5,02±0,62	8,91±0,83	1,02±0,03	0,67±0,04	53,6±1,4	0,283±0,045	287±16
3–4,5 года ^б	1-я группа	12,32±1,20	5,02±0,42	8,91±0,63	1,00±0,06	0,60±0,08	54,6±1,8	0,320±0,053	298±16
	2-я группа	9,54±0,66	3,05±0,32	5,54±0,60	1,13±0,08	0,89±0,07	49,2±1,5	0,431±0,058	258±12
	Контроль	13,21±1,20	5,05±0,61	8,87±0,78	1,00±0,03	0,59±0,07	54,2±1,1	0,284±0,035	291±14

^аРазница по всем показателям между обеими группами наблюдения и контролем статистически значима (p<0,01), разница между группами наблюдения отсутствует (p>0,05).

^бРазница по всем показателям между группами наблюдения, а также между 2-й группой и контролем статистически значима (p<0,01), разница между 1-й группой и контролем отсутствует (p>0,05).

^аVmax – максимальная (систолическая) скорость кровотока, Vmin – минимальная (диастолическая) скорость кровотока, Vmed – средняя скорость кровотока, RI – индекс резистентности, PI – пульсационный индекс.

^гОПС – общая плотность сосудов, ПАЗ – площадь аваскулярной зоны (сетчатки), СТХ – субфовеальная толщина хориоидеи.

артериях в 1-й и 2-й подгруппах были сопоставимы и статистически значимо отличались от группы контроля. Индекс резистентности сосудистой стенки и пульсационный индекс в обеих группах были сопоставимы и также значимо отличались от контроля. Также следует отметить, что исходные показатели макулярного кровотока (спустя 6–8 месяцев после родов) были сопоставимы между группами наблюдения (табл.).

К концу срока исследования в 1-й группе зафиксировано статистически значимое улучшение хориоретинальной гемодинамики, как в сравнении со 2-й группой в тот же период, так и в сравнении с исходными данными. Показатели макулярного кровотока демонстрировали аналогичную динамику (табл.).

Обсуждение полученных данных

На фоне медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции спустя 3–4,5 года после родов происходит статистически значимое улучшение показателей хориоретинальной гемодинамики: увеличиваются скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях, плотность сосудов сетчатки и субфовеальная толщина хориоидеи и уменьшается площадь аваскулярной зоны сетчатки. Результаты исследования также свидетельствуют о взаимосвязи между улучшением показателей хориоретинальной гемодинамики при использовании систематических курсов медикаментозной профилактики и снижением частоты формирования сосудистой ретиальной патологии после преэклампсии.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература/References

1. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помяткина Н.В., Чижова Г.В., Филь А.А., Пашенцев Я.Е. Поиски закономерностей хориоидального кровотока глаза у женщин с преэклампсией для прогнозирования риска сосудистой ретиальной патологии в отдаленном периоде после родов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;(3):77–81. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Chizhova GV, Fil AA, Pashentsev YaE. The search for patterns of choroidal blood flow in women with preeclampsia to predict the risk of vascular retinal pathology in the late period after childbirth. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;(3):77–81 (in Russ).]
2. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помяткина Н.В., Чижова Г.В., Филь А.А., Пашенцев Я.Е. Предикторы формирования сосудистой ретиальной патологии у женщин после преэклампсии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(4):189–94. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Chizhova GV, Fil AA, Pashentsev YaE. Predictors of the development of retinal vascular diseases in women after preeclampsia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(4):189–94 (in Russ).]
3. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помяткина Н.В., Филь А.А., Чижова Г.В., Пашенцев Я.Е. Создание алгоритма прогнозирования сосудистой ретиальной патологии у женщин после перенесенной преэклампсии и оценка его эффективности. *Офтальмохирургия*. 2019;(4):24–31. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Fil AA, Chizhova GV, Pashentsev YaE. Creation of an algorithm for a prediction of vascular retinal pathology in women after suffered pre-eclampsia and an evaluation of its efficiency. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;(4):24–31 (in Russ).]
4. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Чижова Г.В., Филь А.А., Помяткина Н.В., Пашенцев Я.Е. Состояние показателя ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретиальной патологии в постродовом периоде. *Офтальмохирургия*. 2019;(3):63–71. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Fil AA, Chizhova GV, Pashentsev YaE. The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;(3):63–71 (in Russ).]

5. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Чижова Г.В., Филь А.А., Бердаков Ю.Н., Пашенцев Я.Е. Эффективность профилактического лечения женщин, входящих в группу повышенного риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза после перенесенной преэклампсии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;(2):46–50. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Chizhova GV, Fil AA, Berdakov YuN, Pashentsev YaE. The effectiveness of prophylactic treatment of women in the group at increased risk of developing vascular pathology of the posterior segment of the eye after preeclampsia. *Far Eastern Medical Journal*. 2019;(2):46–50 (In Russ).]
6. Саркисова Е.И., Орлов А.В. Способы прогнозирования тяжелых форм преэклампсии на ранних сроках беременности. *Медицинский вестник юга России*. 2013;(4):21–5. [Sarkisova EI, Orlov AV. Methods to predict severe forms of preeclampsia during early pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2013;(4):21–5 (In Russ).]
7. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia – a disease of pregnant women. *Postepy Biochem*. 2018;64(4):323–9.
8. Morton A. Imitators of preeclampsia: A review. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):1–9.
9. Тюренокв И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Доркина Е.Г., Снигур Г.Л. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(1):14–25. [Tyurenkov IN, Voronkov AV, Slietsans AA, Dorkina YeG, Snigur GL. Antioxidant therapy of endothelial dysfunction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(1):14–25 (In Russ).]
10. Гаврилова Н.А., Тищенко О.Е. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией. *Сахарный диабет*. 2011;(2):66–8. [Gavrilova NA, Tischenko OE. The impact of sulodexide on the endothelial functional state in patients with diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2011;(2):66–8 (In Russ).]
11. Газизова И.Р. Современные возможности коррекции нарушений клеточной энергетики в офтальмологии. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(4):668–71. [Gazizova IR. Modern possibilities for correction of disturbances of cellular energetics in ophthalmology. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(4):668–71 (In Russ).]
12. Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Юханова О.А. Опыт применения препарата Танакан (EGb 761) в офтальмологии (обзор литературы). *Клиническая офтальмология*. 2008;9(2):63–6. [Shilkin GA, Kaledintsev MN, Yukhanova OA. Experience of Tanakan usage (EGb 761) in ophthalmology: Literary review. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2008;9(2):63–6 (In Russ).]

УДК 617.7-007.681-07:004.032.26/.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-43-47

Оценка эффективности технологии нейронных сетей при анализе состояния диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у здоровых лиц, обследованных на глаукому

А.Б. Мовсисян^{1, 2}, А.В. Куроедов^{1, 3}, В.В. Городничий³, Г.А. Остапенко⁴, С.В. Подвигин⁵,
Ю.А. Рачинский⁵, С.Н. Ланин⁶

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва, Россия; ³ Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка, Москва, Россия; ⁴ Воронежский государственный технический университет, Воронеж, Россия;

⁵ ООО «Ангелы АйТи», Воронеж, Россия; ⁶ Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени П.Г. Макарова, Красноярск, Россия

Цель: оценка эффективности применения технологии искусственного интеллекта и нейронных сетей при анализе состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки у здоровых людей. **Материал и методы.** Проведен проспективный анализ состояния органа зрения у 54 пациентов в возрасте от 49 лет до 71 года (100 глаз). Обследование включало авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, автоматическую периметрию, спектральную оптическую когерентную томографию, Гейдельбергскую ретинотомографию. Заранее обученная нейронная сеть оценивала лишь фотографию ДЗН и перипапиллярной сетчатки. **Результаты.** Нейронной сетью были выделены двенадцать изображений с подозрением на глаукому, из которых врачи-эксперты отобрали пять. Сравнение всех групп наблюдения продемонстрировало наличие статистически значимых различий между ними по ряду визиометрических показателей. **Заключение.** Результаты исследования отразили высокую эффективность искусственного интеллекта и перспективность его применения для диагностики глаукомы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, диагностика, искусственный интеллект

Поступила в редакцию 08.05.2020 г. Принята к печати 18.06.2020 г.

Для цитирования: Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Городничий В.В., Остапенко Г.А., Подвигин С.В., Рачинский Ю.А., Ланин С.Н. Оценка эффективности технологии нейронных сетей при анализе состояния диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у здоровых лиц, обследованных на глаукому. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:43–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-43-47

Для корреспонденции: Мовсисян Анна Борисовна – аспирант кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1), ORCID: 0000-0001-8233-0385; e-mail: anna.movs@inbox.ru

Evaluation of the efficacy of neural network technology in the analysis of the condition of the optic nerve disc and peripapillary retina in healthy individuals examined for glaucoma

A.B. Movsisyan^{1, 2}, A.V. Kuroyedov^{1, 3}, V.V. Gorodnichy³, G.A. Ostapenko⁴, S.V. Podvigin⁵,
Yu.A. Rachinsky⁵, S.N. Lanin⁶

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ² Veterans Hospital No. 2, Moscow, Russia;

³ Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; ⁴ Voronezh State Technical University, Voronezh, Russia;

⁵ Angels IT Group, Voronezh, Russia; ⁶ Makarov State Ophthalmology Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Objective: Evaluation of efficacy of the application of artificial intelligence technology and neural networks in the analysis of the condition of the optic disc and the peripapillary retina in healthy individuals. **Methods:** Prospective analysis of the condition of visual organs in 54 patients aged from 49 to 71 years (100 eyes) was conducted. The examination included autorefractometry, visometry, tonometry, automated perimetry, spectral domain optical coherence tomography, Heidelberg retina tomography. A pre-trained neural network evaluated only a photograph of the optic nerve disc and the peripapillary retina. **Results:** Neural network identified twelve images with suspected glaucoma, five of which were selected by medical experts. The comparison of all study groups has demonstrated the presence of statistically significant differences between them according to a range of visometric indicators. **Conclusions:** The study results showed high efficiency of artificial intelligence and the prospects of its use for the diagnosis of glaucoma.

Keywords: primary open-angle glaucoma, diagnosis, artificial intelligence

Received: 8 May 2020; Accepted: 18 June 2020

For citation: Movsisyan AB, Kuroyedov AV, Gorodnichy VV, Ostapenko GA, Podvigin SV, Rachinsky YuA, Lanin SN. Evaluation of the efficacy of neural network technology in the analysis of the condition of the optic nerve disc and peripapillary retina in healthy individuals examined for glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:43–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-43-47

Corresponding author: Anna B. Movsisyan, MD, postgraduate student, Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8233-0385; e-mail: anna.movs@inbox.ru

Актуальный алгоритм диагностики глаукомы подразумевает субъективную оценку изменений диска зрительного нерва (ДЗН) при офтальмоскопии, угла передней камеры глаза при гониоскопии, колебаний уровня внутриглазного давления в динамике и функциональных изменений по данным автоматической периметрии. Помимо этого, в приоритеты диагностического поиска включено изучение структурных особенностей макулярной и перипапиллярной зон сетчатки и зрительного нерва по результатам оптической когерентной томографии и Гейдельбергской ретинальной томографии. Зачастую диагноз можно опровергнуть или подтвердить только проведением всех вышеуказанных обследований, а в некоторых случаях и при длительном наблюдении. При этом временной фактор имеет решающее значение в отношении начала патогенетически обоснованного лечения с целью предупреждения быстрого прогрессирования глаукомных повреждений ДЗН с последующим нарушением зрительных функций [1, 2].

Разграничение нормы и патологии при минимальных изменениях служит приоритетным направлением клинической медицины, в том числе и современной глаукоматологии. По этой причине новые технологии, например нейросети и искусственный интеллект, все больше внедряются в клиническую практику, позволяя провести обследование при минимальных временных затратах. На протяжении многих лет для исследования состояния ДЗН на предмет постановки диагноза «глаукома» использовался исключительно математический анализ совокупного объема морфометрических данных. Вместе с тем, в последние годы наблюдается тренд применения искусственного интеллекта и нейронных сетей без необходимости ввода дополнительных сведений о пациенте и параметрах его глаза [3–9].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения технологии искусственного интеллекта и нейронных сетей при анализе состояния ДЗН и перипапиллярной сетчатки у здоровых лиц, которым ранее, по результатам специализированного обследования, был исключен диагноз глаукомы.

Материал и методы

Настоящее исследование стало продолжением изучения эффективности разработанной ранее модели нейросети для выявления глаукомных изменений по изображению ДЗН и перипапиллярной сетчатки, архитектура которой состоит из пяти сверточных слоев. Для обучения нейронной сети были выделены четыре диагноза: 1 – норма, 2 – начальная глаукома, 3 – развитая стадия глаукомы, 4 – глаукома далеко зашедшей стадии. Классификация осуществлялась на основе снимков глазного дна, из которых была взята область ДЗН с перипапиллярной сетчаткой. Входные данные делились на два класса: «норма» и «глаукома». Для обучения и оценки его качества множество данных было разбито на два подмножества: тренировочное

и тестовое. В тренировочное подмножество были включены 8193 снимка с глаукомными изменениями ДЗН и «нормой» (без глаукомы). Стадии заболевания верифицировались согласно действующей международной классификации первичной открытоугольной глаукомы тремя экспертами со стажем работы от 5 до 25 лет [1, 2]. Для тестового подмножества использовано 407 снимков: из них 199 – «норма», 208 – с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы. Средняя чувствительность метода (без деления по стадиям) составила 0,91, специфичность – 0,93. В свою очередь, чувствительность классификации для группы «норма» равнялась 0,93, для начальной стадии глаукомы – 0,71, для развитой стадии – 0,98 и для далеко зашедшей стадии – 0,99.

Следующим этапом стала оценка эффективности разработанной модели нейросети. На базе Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка (Москва) с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. проведен проспективный анализ состояния органа зрения 54 здоровых пациентов (100 глаз): 36 мужчин (68 глаз) и 18 женщин (32 глаза). Средний возраст обследованных составил 63 года (от 49 до 71 года). Критериями включения стали: пациенты обоих полов с отсутствием в анамнезе и семейном анамнезе диагноза «глаукома», компенсированным внутриглазным давлением и сохранными зрительными функциями. По данным большинства специальных исследований, глаукома более чем в 50 % случаев диагностируется в возрасте 60–65 лет [10, 11]. Однако выявление характерных изменений и постановка диагноза происходят уже в ее далеко зашедшей стадии. Это указывает на то, что болезнь начинается гораздо раньше, предположительно в возрасте от 55 до 60 лет. Поэтому нами и был выбран указанный возрастной диапазон.

Критериями исключения стали: офтальмогипертензия любой этиологии, миопия больше 6 дптр и гиперметропия больше 5 дптр, астигматизм больше 3 дптр, нарушение прозрачности роговицы любой этиологии, кераторефракционные операции в анамнезе, патология зрительного нерва, перенесенные за последний год нарушения кровообращения в сетчатке (тромбоз, окклюзия сосудов), острая или хроническая воспалительная офтальмопатология, макулярная дегенерация любой этиологии, а также другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-эксперта, участие в клиническом наблюдении.

Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на проведение обследования. Последнее включало авторефрактометрию, визометрию, тонометрию и оценку вязко-эластических свойств роговицы с помощью аппарата ORA (Ocular Response Analyzer, Reichert Inc., США), статистическую пороговую периметрию (тест SITA-standard central 24–2 threshold) на аппарате Humphrey 750i (Humphrey Field Analyzer, Humphrey–Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию на приборе Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium

Edition 6.0, Heidelberg Engineering, Германия), сканирование зрительного нерва с помощью Гейдельбергского ретинального томографа (Heidelberg Engineering, Германия). В последующем фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки анализировались предварительно обученной нейронной сетью. По завершении исследования осуществлялся анализ полученных данных и сравнение их с результатами работы нейросети.

Обработка цифровых массивов проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов. Все исследуемые параметры представлены в формате «медиана–интерквартильный размах»: Me (Q_{25} – Q_{75}). Для попарного сравнения двух независимых выборок использовалась Z-аппроксимация U-критерия Манна–Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений – Z-аппроксимация T0-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких независимых выборок применяли H-критерий Краскела–Уоллеса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался меньшим 0,05.

Результаты исследования

Были установлены средние показатели всех 100 обследованных ДЗН, которые не противоречили общепринятым значениям нормы для каждого из параметров и соответствовали средним показателям ранее проведенных исследований у здоровых лиц (табл. 1) [1, 2, 10]. Нейронная сеть осуществила анализ всех изображений, среди которых ею были выделены двенадцать снимков, отличающихся от нормы, с вероятными глаукомными изменениями. Из этих двенадцати изображений экспертами были отобраны пять. Сравнение всех групп изображений (отобранных и неотобранных) показало достоверное различие между ними. В первом случае, где нейросетью были выделены двенадцать изображений с вероятными глаукомными изменениями, достоверное различие было продемонстрировано по толщине слоя нервных волокон сетчатки в нижнем назальном отделе и на минимальном расстоянии от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны в нижнем носовом и назальном отделах (по результатам оптической когерентной томографии). Во втором случае, при сравнении пяти, отобранных экспертами, и 95 остальных изображений, достоверное отличие по данным оптической когерентной томографии было определено по средней толщине слоя нервных волокон сетчатки в назальном секторе, а также минимальному расстоянию от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны в нижнем носовом отделе – по данным Гейдельбергской ретинальной томографии (табл. 2). Также был проведен статистический анализ между пятью отобранными экспертами изображениями и семью оставшимися изображениями из группы, выделенной нейросетью.

Таблица 1

Параметры ДЗН у здоровых лиц

Параметр ^a	Показатели		
	Me	Q_{25} – Q_{75}	SD ^b
Disc area, мм ²	1,88	1,59–2,06	0,34
Cup area, мм ²	0,30	0,11–0,49	0,27
Rim area, мм ²	1,50	1,29–1,73	0,30
Cup/disc area ratio	0,17	0,05–0,25	0,12
Rim/disc area ratio	0,82	0,74–0,94	0,12
Linear cup/disc ratio	0,91	0,86–0,97	0,07
Cup volume, мм ³	0,03	0,00–0,09	0,09
Cup area/volume	5,53	0,00–8,63	5,21
Rim volume, мм ³	0,40	0,31–0,53	0,16
Rim area/volume	3,80	3,05–4,44	1,10
Mean cup depth, мм	0,16	0,11–0,21	0,08
Height variation contour, мм	0,38	0,30–0,47	0,10
Cup shape measure	–0,18	–(0,23–0,14)	0,06
Mean RNFL thickness, мм	0,25	0,21–0,29	0,07
Horizontal cup/disk ratio	0,37	0,22–0,50	0,20
Vertical cup/disk ratio	0,21	0,00–0,46	0,24
Horizontal/vertical cup/disc	0,93	0,00–1,33	3,45
G, мкм	98,00	91,50–106,00	12,88
TI, мкм	147,00	132,00–162,00	22,49
T, мкм	67,00	61,00–76,50	12,38
TS, мкм	131,00	117,00–141,00	21,66
NS, мкм	115,00	104,00–133,00	21,51
N, мкм	81,00	73,00–89,00	10,45
NI, мкм	118,00	100,00–133,00	22,23
GB, мкм	328,00	304,50–368,50	49,35
TIB, мкм	344,00	300,50–382,50	64,66
TB, мкм	229,50	206,50–259,00	44,82
TSB, мкм	304,00	265,50–345,00	362,64
NSB, мкм	364,00	332,00–412,50	70,65
NB, мкм	381,50	341,50–425,50	65,35
NIB, мкм	412,00	376,00–459,50	61,84
IOPcc, мм рт. ст.	15,90	14,00–17,75	2,70
IOPg, мм рт. ст.	15,60	12,35–17,35	3,46
MD, дБ	–2,25	–(3,58–1,24)	2,01
PSD, дБ	1,59	1,42–1,94	1,03

^a Disk area – площадь ДЗН, Cup area – площадь экскавации, Rim area – площадь нейроретинального пояса (НРП), Cup/disc area ratio – соотношение площадей экскавации и ДЗН, Rim/disc area ratio – отношение площадей НРП и ДЗН, Linear cup/disc ratio – соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН, Cup volume – объем экскавации, Cup area/volume – отношение площади к объему экскавации, Rim volume – объем НРП, Rim area/volume – отношение площади к объему НРП, Mean cup depth – средняя глубина экскавации, Height variation contour – высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии, Cup shape measure – числовое выражение трехмерной формы экскавации ДЗН, Mean RNFL thickness – средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки, horizontal cup/disk ratio – горизонтальное соотношение экскавации к ДЗН, Vertical cup/disk ratio – вертикальное соотношение экскавации к ДЗН, Horizontal/vertical cup/disc – соотношение вертикального и горизонтального соотношений экскавации к ДЗН, G–NI – толщина слоя нервных волокон в различных секторах ДЗН (G – общие средние значения, TI – нижний темпоральный сектор, T – темпоральный сектор, TS – верхний темпоральный сектор, NS – верхний назальный сектор, N – назальный сектор, NI – нижний назальный сектор), GB–NIB – толщина слоя нервных волокон с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (те же секторы с обозначением «В»), IOPcc – роговично-компенсированный уровень внутриглазного давления, IOPg – уровень внутриглазного давления, соотношенный с тонометрией по Гольдману, MD – средняя светочувствительность сетчатки и PSD – ее стандартное отклонение.

^b SD (standard deviation) – стандартное отклонение.

Таблица 2

Параметры глаз пациентов, выделенных нейросетью и отобранных экспертами из общего числа наблюдений (n=100)

Параметр ^a	Показатели по группам наблюдения ^б								Значимость различий ^в
	Группа 1 (n=88)		Группа 2 (n=12)		Группа 3 (n=95)		Группа 4 (n=5)		
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	
Cup area/volume	4,92	0,0–8,10	7,58	2,47–12,20	4,94	0,0–8,20	10,40	8,0–14,0	p ^{3,4} <0,02, Z ^{3,4} =–2,5
G, мкм	101,0	93,0–106,0	93,5	91,0–95,0	100,0	93,0–106,0	91,0	91,0–93,0	p ^{3,4} <0,04, Z ^{3,4} =2,11
TI, мкм	147,5	132,0–162,5	142,0	130,0–158,5	147,0	132,0–163,0	147,0	124,0–150,0	–
T, мкм	66,0	60,5–77,5	68,0	63,0–72,0	66,0	61,0–77,0	70,0	67,0–76,0	–
TS, мкм	131,0	115,5–141,0	131,5	123,0–138,0	131,0	118,0–142,0	120,0	114,0–131,0	–
NS, мкм	116,0	105,5–133,0	102,0	85,0–127,0	116,0	105,0–134,0	85,0	85,0–114,0	–
N, мкм	81,0	73,0–89,5	80,5	73,5–84,0	81,0	73,0–90,0	73,0	68,0–78,0	p ^{3,4} <0,05, Z ^{3,4} =1,98
NI, мкм	120,5	103,0–133,5	96,0	92,5–109,5	119,0	100,0–133,0	107,0	95,0–112,0	p ^{1,2} <0,01, Z ^{1,2} =2,74
GB, мкм	329,0	304,5–371,5	317,5	304,5–337,0	329,0	306,0–371,0	304,0	248,0–346,0	–
TIB, мкм	344,0	303,0–388,5	340,0	292,0–363,0	345,0	304,0–386,0	295,0	271,0–328,0	–
TB, мкм	229,5	205,0–263,5	232,0	216,0–244,0	229,0	205,0–263,0	241,0	223,0–244,0	–
TSB, мкм	306,5	265,5–350,0	297,5	263,5–313,5	306,0	269,0–347,0	253,0	228,0–301,0	–
NSB, мкм	372,0	338,5–425,5	330,5	291,5–362,0	367,0	336,0–416,0	280,0	261,0–318,0	p ^{1,2} <0,02, Z ^{1,2} =2,57; p ^{3,4} <0,01, Z ^{3,4} =2,57
NB, мкм	386,5	344,5–432,0	357,5	334,0–380,5	385,0	343,0–428,0	353,0	252,0–369,0	p ^{1,2} <0,04, Z ^{1,2} =2,11
NIB, мкм	415,0	376,0–462,5	400,5	360,0–435,5	413,0	376,0–462,0	386,0	297,0–404,0	–

^a См. примечание к табл. 1.

^б Группа 1 – наблюдения за вычетом выделенных нейросетью из 100 изображений, группа 2 – наблюдения, подозрительные на глаукому, выделенные нейросетью, группа 3 – наблюдения за вычетом выбранных экспертами из 100 изображений, группа 4 – наблюдения подозрительные на глаукому, выбранные экспертами из 12 изображений, выделенных нейросетью.

^в Указаны значимые различия по Z-аппроксимации критерия Вилкоксона (в надиндексах – номера групп).

Таблица 3

Параметры глаз пациентов, отобранных экспертами из группы наблюдений, выделенных нейросетью

Параметр ^a	Показатели по группам наблюдения ^б			
	Группа 4 (n=5)		Группа 5 (n=7)	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
G, мкм	91,0	91,0–93,0	94,0	91,0–110,0
TI, мкм	147,0	124,0–150,0	137,0	134,0–168,0
T, мкм	70,0	67,0–76,0	68,0	61,0–69,0
TS, мкм ^в	120,0	114,0–131,0	134,0	131,0–147,0
NS, мкм	85,0	85,0–114,0	113,0	86,0–148,0
N, мкм ^г	73,0	68,0–78,0	83,0	81,0–91,0
NI, мкм	107,0	95,0–112,0	95,0	86,0–100,0
GB, мкм	304,0	248,0–346,0	319,0	307,0–349,0
TIB, мкм	295,0	271,0–328,0	347,0	306,0–379,0
TB, мкм	241,0	223,0–244,0	221,0	211,0–256,0
TSB, мкм	253,0	228,0–301,0	303,0	282,0–318,0
NSB, мкм	280,0	261,0–318,0	357,0	313,0–371,0
NB, мкм	353,0	252,0–369,0	362,0	337,0–395,0
NIB, мкм	386,0	297,0–404,0	411,0	393,0–454,0
IOPcc, мм рт. ст. ^д	17,4	17,2–19,0	13,0	12,0–17,0
IOPg, мм рт. ст.	17,6	17,3–17,9	10,4	9,6–17,8

^a См. примечание к табл. 1.

^б Группа 4 – наблюдения, подозрительные на глаукому, выбранные экспертами из 12 изображений, выделенных нейросетью, группа 5 – наблюдения, подозрительные на глаукому, не выбранные экспертами из 12 изображений, выделенных нейросетью.

^в Значимые различия между группами по Z-аппроксимации критерия Вилкоксона: p<0,05, Z=–2,04.

^г Значимые различия между группами по Z-аппроксимации критерия Вилкоксона: p<0,02, Z=–2,43.

^д Значимые различия между группами по Z-аппроксимации критерия Вилкоксона: p<0,03, Z=2,27.

Анализ показал наличие достоверных отличий между ними по средней толщине слоя нервных волокон сетчатки в верхнем темпоральном и назальном секторах (по данным оптической когерентной томографии) и значениям роговично-компенсированного уровня внутриглазного давления (табл. 3)

Обсуждение полученных данных

Средние показатели результатов обследования 100 глаз, первоначально отнесенных к здоровым, не противоречили результатам ранее проведенных исследований. Также была продемонстрирована значимость вычисления минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны, что уже неоднократно описывалось в литературе [10, 12, 13]. Выделенные нейросетью из этой группы двенадцать глаз с «подозрением на глаукому» имели достоверные отличия по ряду параметров от остальных 88 наблюдений, что говорит о высокой эффективности ее работы после обучения. В то же время пять глаз из двенадцати, выделенных нейросетью, имели некоторые отличия от остальных 95 наблюдений. Несмотря на то, что оставшиеся семь изображений из выделенных нейросетью (группа 5) имели отдельные достоверные отличия от пяти, отобранных экспертами, на данном этапе полученные результаты можно считать достаточно успешными, так как анализ проводился без учета дополнительных данных о пациенте. Очевидно, что требуется дальнейшее обучение нейронной сети путем расширения

группы обследованных здоровых лиц. Все пациенты, у которых при использовании нейросети и технологии искусственного интеллекта установлены отклонения от нормы, взяты на учет с целью продолжения динамического наблюдения.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования могут касаться возрастной характеристики обследованных. Такой выбор обусловлен с наиболее вероятным выявлением глаукомных изменений в возрасте около 60 лет при исключении выраженных возрастных изменений мембраны Бруха, которые прогрессируют у лиц старше 65 лет [10, 11, 14, 15]. Также не были приняты во внимание все данные, относящиеся к макулярной и парамакулярной сетчатке, которые будут анализироваться на следующем этапе работы. По нашему мнению, учитывая полученные результаты, необходимо расширить основную группу наблюдения с проведением повторного анализа, а также осуществить аналитическую выборку «спорных глаз», часто встречающихся в практике поликлинических врачей.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали высокую диагностическую эффективность искусственного интеллекта – нейросети из пяти сверточных слоев. Выделение из группы здоровых глаз с глаукомными изменениями только по фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки без ввода дополнительной информации о пациенте еще до клинических проявлений заболевания можно считать успешным решением поставленной задачи и ожидаемым итогом. Использование нейросетей по праву можно отнести к современным, эффективным и перспективным методам диагностики глаукомы. В ближайшем будущем мы предполагаем увеличить объем выборки за счет многоцентрового исследования с включением большего количества морфофункциональных параметров.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АВК, АБМ

Сбор и обработка материала – АБМ, АВК, ВВГ, ГАО, СВП, ЮАР, СНЛ

Статистическая обработка – ВВГ, АБМ, СВП, ЮАР

Написание текста – АБМ, АВК

Редактирование – АВК

Литература / References

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. *Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015:456 [Egorov EA, Astahov YuS, Erichev VP. *National glaucoma guideline for practitioners*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015:456 (In Russ).]

2. Weinreb RN, Garway-Heath T, Leung C, Medeiros FA, Leibmann J. *Diagnosis of primaryopen glaucoma*. WGA Consensus Series 10. Amsterdam: Kugler Publications; 2017.
3. Oliveira DAB, Vellasco MBR, Oliveira MB, Yamane R. Application of neural networks in aid for diagnosis for patients with glaucoma. *Int Conf Bio-inspired Sys Sign Proc*. 2009;1(1):139–145. doi: 10.5220/0001547401390145
4. Bizios D, Heijl A, Hougaard JL, Bengtsson B. Machine learning classifiers for glaucoma diagnosis based on classification of retinal nerve fibre layer thickness parameters measured by Stratus OCT. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:44–52.
5. Karthikeyan S, Rengarajan N. A thorough investigation on automated diagnosis of glaucoma. *Int J Adv Res Comp Sci*. 2012;3(4):294–302.
6. Vidotti VG, Costa VP, Silva FR, Resende GM, Cremasco F, Dias M, Gomi ES. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using Spectral Domain OCT and standard automated perimetry. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76(3):170–4.
7. Thompson AC, Jammal AA, Medeiros FA. A deep learning algorithm to quantify neuroretinal rim loss from optic disc photographs. *Am J Ophthalmol*. 2019;201:9–18.
8. Medeiros FA, Jammal AA, Thompson AC. From machine to machine: an OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs. *Ophthalmology*. 2019;126(4):513–21.
9. Куроедов А.В., Остапенко Г.А., Митрошина К.В., Мовсисян А.Б. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(4):230–7. [Kuroyedov AV, Ostapenko GA, Mitroshina KV, Movsisyan AB. State of the art of glaucoma diagnosis: neural networks and artificial intelligence. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(4):230–7 (in Russ).]
10. Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В., Кондракова И.В., Криницына Е.А. Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояса в диагностике начальной стадии глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(3):3–14. [Gaponko OV, Kuroyedov AV, Gorodnichy VV, Kondrakova IV, Krinitsyna EA. Traditional and modern morphometric characteristics of the neuroretinal rim in early glaucoma diagnosis. *Russian Journal of Glaucoma*. 2018; 17(3):3–14 (in Russ).]
11. Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Белая Д.А. и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(4):5–15. [Avdeev RV, Alexandrov AS, Arapiev MU, Bakunina NA, Basinskiy AS, Belaya DA, et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(4):5–15 (In Russ.)]
12. Reis AS, O'Leary N, Yang H, Sharpe GP, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *IOVS*. 2012;53(4):1852–60.
13. Chauhan CB, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: A paradigm change. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):218–27.
14. Курышева Н.И., Киселева Т.И., Арджевнишвили Т.Д., Фомин А.В., Ходак Н.А., Орозбаева Г.М., Рыжков П.К. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом ОКТ. *Национальный журнал глаукома*. 2013;3:73–82. [Kuryшева NI, Kiseleva TI, Ardzhvnishvili TD, Fomin AV, Khodak NA, Orozbaeva GM, Ryzhkov PK. The choroid and glaucoma: Choroidal thickness measurement by means of optical coherence tomography. *Russian Journal of Glaucoma*. 2013;3:73–82 (In Russ).]
15. Curcio CA, Johnson M. Structure, function, and pathology of Bruch's membrane. *Retinal degenerative diseases: Mechanisms and Experimental Therapy*. Eds by Rickmann C.B., LaVail M.M., Anderson R.E., et al. Switzerland: Springer, 2016:465–81.

УДК 616.73-073.756.8-091.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-48-52

Морфометрический и топографический анализ патологических изменений сетчатки при центральной серозной хориоретинопатии

Д.С. Мальцев¹, Е.Ю. Малахова², А.Н. Куликов¹, А.А. Казак¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: количественный морфометрический и топографический анализ специфических изменений сетчатки у пациентов с острой центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХ) на основе аннотированных томограмм. **Материал и методы.** Обследованы 39 пациентов с острой ЦСХ (44 глаза – 45 сканов). Выполнено комплексное офтальмологическое обследование, включая трехмерную оптическую когерентную томографию макулы. Массивы данных были загружены в среду для аннотирования CVAT. Дифференцировали три класса патологических изменений: 1) отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС), 2) альтерация пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), 3) зоны просачивания. Анализ топографического распределения изменений и их морфологические взаимоотношения оценивали средствами языка программирования Python. **Результаты.** Был выявлен умеренный тренд к вертикальной асимметрии зоны отслойки нейроэпителия с превышением кумулятивного распределения в нижней части макулы. Участки альтерации ПЭС и зоны просачивания продемонстрировали относительный пик представительства в верхне-назальной части макулы. В 69,8 и в 80% случаев, соответственно, патологические изменения ПЭС и точки просачивания локализовались в пределах отслойки нейроэпителия. Выявлена прямая корреляция между площадью отслойки НЭС и площадью зон просачивания, площадью зон просачивания и площадью альтерации ПЭС, площадью отслойки НЭС и площадью альтерации ПЭС. **Заключение.** Точки просачивания и аномалии ПЭС демонстрируют сходные закономерности в пространственном распределении и количественной характеристике и связаны с площадью отслойки НЭС при ЦСХ. Таким образом, количество аномалий ПЭС может служить индикатором тяжести заболевания.

Ключевые слова: сетчатка, центральная серозная хориоретинопатия, пигментный эпителий, нейроэпителий, оптическая когерентная томография, машинное обучение

Поступила в редакцию 16.09.2019 г. Принята к печати 29.06.2020 г.

Для цитирования: Мальцев Д.С., Малахова Е.Ю., Куликов А.Н., Казак А.А. Морфометрический и топографический анализ патологических изменений сетчатки при центральной серозной хориоретинопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-48-52

Для корреспонденции: Мальцев Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий отделением лазерной хирургии глазного дна клиники офтальмологии ВМА им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 5), ORCID: 0000-0001-6598-3982; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Morphometric and topographical analysis of retinal abnormalities in central serous chorioretinopathy

D.S. Maltsev¹, E.Yu. Malakhova², A.N. Kulikov¹, A.A. Kazak¹¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; ² Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia

Objective: Quantitative morphometric and topographic analysis of specific changes of the retina in patients with the acute central serous chorioretinopathy (CSC) based on annotated tomograms. **Methods:** 39 patients with the acute CSC (44 eyes – 45 scans) were examined. A complex ophthalmological examination was carried out including 3D optical coherence tomography of maculae. The data was uploaded into CVAT. Three classes of pathological changes were differentiated: 1) retinal neuroepithelium detachment; 2) retinal pigment epithelium alteration; 3) percolation zones. The analysis of topographical localization of changes and their morphological relations were assessed with a programming language Python. **Results:** A moderate trend towards vertical asymmetry of the neuroepithelial detachment zone with an excess of cumulative distribution in the lower part of the macula was revealed. Retinal pigment epithelium alteration sites and percolation zones demonstrated a relative peak of representation in the upper nasal part of the macula. In 69.9% and 80% of cases, respectively, abnormalities of retinal pigment epithelium and percolation zones were localized within the limits of neuroepithelial detachment. Direct correlation between the area of neuroepithelial detachment and the area of percolation zones; the area of percolation zones and the area of retinal pigment epithelium alteration; the area of neuroepithelial detachment and the area of retinal pigment epithelium alteration. **Conclusions:** Percolation zones and abnormalities of retinal pigment epithelium demonstrate similar trends in topographical localization and quantitative characteristics and are related to the area of neuroepithelial detachment in CSC. Thus, the number of retinal pigment epithelium abnormalities can serve as an indicator of disease severity.

Keywords: retina, central serous chorioretinopathy, pigment epithelium, neuroepithelium, optical coherence tomography, machine learning

Received: 16 September 2019; Accepted: 29 June 2020

For citation: Maltsev DS, Malakhova EYu, Kulikov AN, Kazak AA. Morphometric and topographical analysis of retinal abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-48-52

Corresponding author: Dmitrii S. Maltsev, MD, PhD, Department of Ophthalmology, S.M. Kirov Military Medical Academy (5 Klinicheskaya St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6598-3982; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) – заболевание заднего сегмента глаза, характеризующееся локальной потерей барьерных функций пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) на фоне гиперперфузии сосудистой оболочки с накоплением жидкости под сетчаткой [1]. ЦСХ представляет собой важную клиническую проблему, так как считается четвертой по распространенности в целом и второй по частоте (после диабетической) ретинопатией среди лиц трудоспособного возраста. Несмотря на относительно доброкачественный характер ее неосложненных форм вовремя не распознанное и перешедшее в хроническую стадию заболевание может привести к выраженному снижению остроты зрения. Хотя известно, что важную роль в патогенезе ЦСХ играют минерал- и глюкокортикостероидные сигнальные пути, точные детали ее патогенеза остаются малопонятными, что служит существенным препятствием прогрессу в области профилактики и лечения данного заболевания.

Ключевое значение в диагностике ЦСХ сегодня отводится оптической когерентной томографии (ОКТ) – разновидности инфракрасной интерферометрии, позволяющей получать диагностические изображения структур глазного яблока, в первую очередь сетчатки, с аксиальным разрешением до 3 мкм. ОКТ позволяет диагностировать ЦСХ на основании нескольких признаков: отслойка нейроэпителия, изменения ПЭС при отсутствии иных причин для аккумуляции субретинальной жидкости [2, 3]. Ограничением ОКТ в диагностическом поиске служит невозможность установить место декомпенсации ПЭС, через которое происходит поступление субретинальной жидкости. Кроме данных, необходимых для постановки диагноза, ОКТ позволяет получить информацию о тонких пространственных взаимоотношениях патологических изменений сетчатки и пигментного эпителия, детальный анализ которых может пролить свет на локальные патогенетические механизмы ЦСХ. В частности, представляют интерес пространственные и морфологические взаимоотношения между зоной декомпенсации (так называемой точкой просачивания), субклиническими изменениями ПЭС, зоной аккумуляции субретинальной жидкости и анатомическими структурами глазного дна. Однако подобные данные в доступной литературе отсутствуют. Это вполне объяснимо, поскольку их анализ требует обработки большого количества информации и затруднен при использовании традиционных подходов.

Прогресс в технологиях искусственного интеллекта привел к появлению специфических инструментов для машинного обучения – аннотационных программ, позволяющих эксперту размечать на изображениях интересующие изменения и обучать с их помощью нейронные сети. Но и кроме прямой задачи – обучения нейронных сетей – детально размеченные изображения представляют собой богатый материал для анализа взаимоотношений признаков. Целью данного

исследования стал количественный морфометрический и топографический анализ специфических изменений сетчатки у пациентов с острой формой ЦСХ на основе аннотированных томограмм.

Материал и методы

Дизайн исследования

Обследовано 39 пациентов (44 глаза – 45 сканов), в том числе 33 мужчины и 6 женщин, средний возраст – 44,5 года. Во всех случаях острая ЦСХ была диагностирована по результатам флюоресцентной ангиографии. Критериями исключения были ранее проводившееся лечение по поводу ЦСХ, повторный эпизод заболевания, признаки хронической ЦСХ (диффузные изменения пигментного эпителия или хороидальная неоваскуляризация), наличие диффузного просачивания. Все пациенты проходили комплексное офтальмологическое обследование, включая ОКТ (томограф RTVue-XR, Optovue Inc., США), флюоресцентную ангиографию (сканирующий лазерный офтальмоскоп F-10 Nidek, Япония) и оптическую биометрию (биометр ZEISS IOLMaster 700, Carl Zeiss Meditec AG). ОКТ выполняли в условиях медикаментозного мидриаза, включая получение трехмерного скана по протоколу HD Angio Retina 6×6, представленного двумя ортогональными сериями из 400 повторных кросс-секционных сканов. При этом каждый индивидуальный кросс-секционный скан состоял из 400 точек – А-сканов, каждая из которых относилась к отдельным процедурам интерферометрии. Для получения одного трехмерного скана выполнялось 160 тыс. А-сканирований, что стало возможным за счет высокой скорости работы томографа (70 тыс. сканов в секунду). Кросс-секционные изображения, формирующие протокол, обладают достаточно высоким разрешением для анализа тонких структурных изменений сетчатки и ее пигментного эпителия, а весь массив кросс-секционных сканов при одновременном анализе позволял оценить пространственное распределение изменений.

Разметка и анализ данных

Для аннотации каждый ОКТ-файл был переведен в массив кросс-секционных изображений с общей размерностью 400×320×400 пикселей. Далее массивы были загружены в среду для разметки данных CVAT (Computer Vision Annotation Tool, Intel Inc.). В ходе разметки дифференцировали три класса патологических изменений: класс 1 – отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС), класс 2 – альтерация ПЭС, класс 3 – зона просачивания [4]. На каждом отдельном кросс-секционном скане ОКТ специалистом выделялись зоны, соответствующие каждому классу (рис. 1). При анализе совокупности всех сканов появлялась возможность оценить топографическое распределение признаков и их морфологические характеристики.

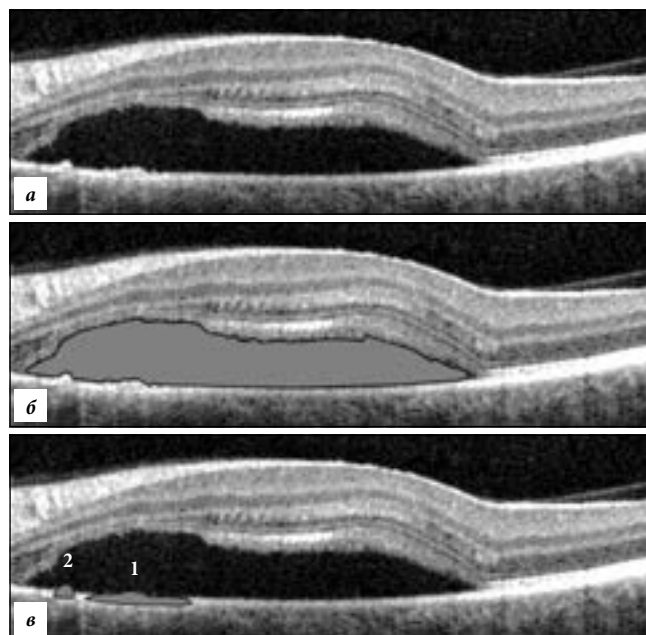


Рис. 1. Репрезентативные примеры трех классов патологических изменений, размеченных на кросс-секционном скане оптической когерентной томографии в среде CVAT:

а – исходный кросс-секционный скан, *б* – скан с разметкой субретинальной жидкости, *в* – скан с разметкой альтерации ПЭС (1) и зоны, ответственной за просачивание (2).

Патологические изменения выделялись в ходе ре-визии каждого индивидуального кросс-секционного скана опытным врачом-ретинологом. Зона отслойки нейрозпителлия выглядела как гипорефлективный сигнал между ПЭС и НЭС любой протяженности. Зона изменений пигментного эпителия была определена как участок любой протяженности, включающий фокальные утолщения, отслойки или участки фокальной потери ПЭС. Зона просачивания определялась путем наложения анфас-изображения на изображение флюоресцентной ангиографии. Последняя выполнялась по стандартному протоколу, для анализа использовали снимки полученные на 20–35-й секунде. После экспорта ангиограммы совмещались с анфас-изображениями в программе Adobe Illustrator CS2 с ориентацией по сосудистому рисунку. После индикации точки просачивания на анфас-изображении определялись координаты В- и А-сканов, визуализирующих соответствующие изменения при ОКТ. На каждый кросс-секционный скан при наличии определенной категории накладывалась маска, обозначающая ее местоположение. Общее количество размеченных изображений – 17600.

Анализ данных

Для анализа кумулятивного распределения изменений изображения, полученные для левых глаз, были зеркально отражены по вертикальной оси. Таким образом, все итоговые изображения были условно приведены к правому глазу. При анализе характеристик, связанных с положением патологических изменений, учитывались только данные 37 трехмерных сканов (37 глаз),

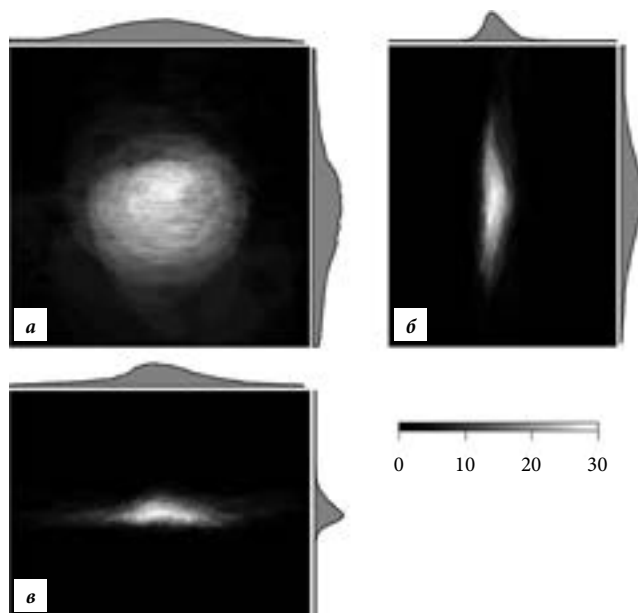


Рис. 2. Кумулятивное распределение отслойки НЭС во фронтальной (а), боковой вертикальной (б) и боковой горизонтальной (в) проекциях:

графики по краям изображений отражают распределение частоты встречаемости отслойки нейрозпителлия по осям проекций, шкала отражает вероятность обнаружения признака в относительных единицах.

центрированных по центру фовеа. Взаимная локализация патологических изменений ПЭС и точек просачивания в пределах отслойки НЭС рассчитывалась как бинарный признак с пороговым значением 0,5 – т.е. перекрытие более половины площади поверхности относилось к положительному случаю.

Для классов 2 и 3 была определена гистограмма относительной яркости вокселей областей интереса и проведен независимый кластерный анализ методом *k*-средних с количеством центроидов, равным двум. Полученные группы кластеров были соотнесены с данными об объеме зон интереса, возрасте пациента и аксиальной длине глаз. С помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни проанализирована разница средних в кластерах внутри каждого из типов патологических изменений. Рассчитаны логарифмические корреляционные показатели для связи площадей каждого из классов. Площадь определялась как доля занимаемой всеми зонами определенного класса поверхности от общей поверхности в проекции сверху. Обработку данных и статистические расчеты проводили с помощью языка программирования Python. Для всех использованных методов расчета порогом статистической значимости считали $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Кумулятивное распределение локализации отслойки НЭС (рис. 2) продемонстрировало центральное (субфовеальное) положение зоны, наиболее часто вовлекаемой в патологический процесс. При этом

определялся умеренный тренд к ее вертикальной асимметрии с высокой вероятностью вовлечения в отслойку НЭС с существенным превышением кумулятивного распределения в нижней части макулы. Кроме того, определялось умеренное увеличение вероятности отслойки НЭС в верхне-назальной (ближе к диску зрительного нерва) части макулы. Распределение по горизонтальной оси, проходящей через центр макулы, характеризовалось симметричным (относительно центра макулы) распределением вероятности вовлечения какого-либо участка в отслойку НЭС.

Кумулятивное распределение зон альтерации ПЭС демонстрировало выраженную вертикальную симметрию с наибольшей вероятностью формирования в центральных участках макулы, но при этом не собственно в центре. Зоны альтерации пигментного эпителия имели небольшое распространение в нижней части макулы и относительный пик представительства в ее верхне-назальной части (рис. 3, а). Сходное распределение продемонстрировали точки просачивания: при полном отсутствии в нижней части макулы и пике в центральных участках определялся отчетливый тренд к повышенному их представительству выше и назальной центра (рис. 3, б). Интересно, но максимальная концентрация точек просачивания, также как и пик представительства зон альтерации ПЭС, не совпадала с анатомическим центром глазного дна, однако центры масс распределения этих изменений совпадали (рис. 4). Анализ взаимного распределения исследуемых изменений показал, что в 69,8 и 80 % случаев, соответственно, патологические изменения пигментного эпителия и точки просачивания локализовались в пределах отслойки НЭС. Была выявлена прямая статистически значимая корреляция между площадью отслойки НЭС и площадью зон просачивания ($r=0,51$, $p<0,01$), площадью зон просачивания и площадью альтерации ПЭС ($r=0,52$, $p<0,01$), площадью отслойки нейроэпителия и площадью альтерации ПЭС ($r=0,68$, $p<0,01$).

Обсуждение полученных данных

При ЦСХ реализуются сложные морфометрические и топографические взаимосвязи, которые могут лечь в основу дифференциальной диагностики различных фенотипов заболевания, в том числе, в рамках обучения диагностических систем искусственного интеллекта. Морфометрический анализ показал, что площади отслойки НЭС, зон альтерации ПЭС и зон просачивания имеют положительную корреляционную связь между собой. Зависимость между суммарной площадью изменений пигментного эпителия и площадью зон просачивания указывает на большую интенсивность патологического процесса у лиц с распространенной альтерацией ПЭС. Таким образом, чем больше отслоек или участков гипертрофии пигментного эпителия, тем большее количество точек просачивания можно

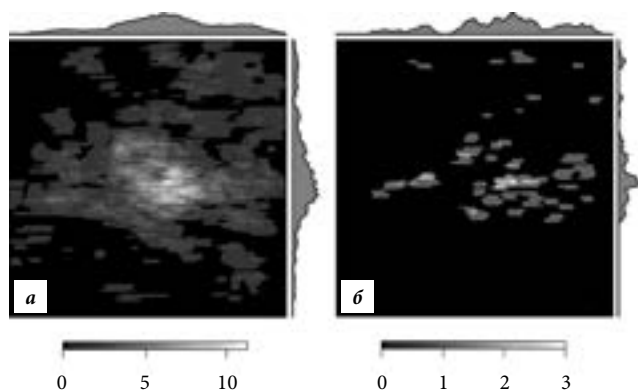


Рис. 3. Кумулятивное распределение зон альтерации пигментного эпителия (а) и зон, ответственных за просачивание (б): графики по краям изображений отражают распределение частоты встречаемости отслойки нейроэпителия по осям проекций, шкалы характеризуют вероятность обнаружения признака в относительных единицах.

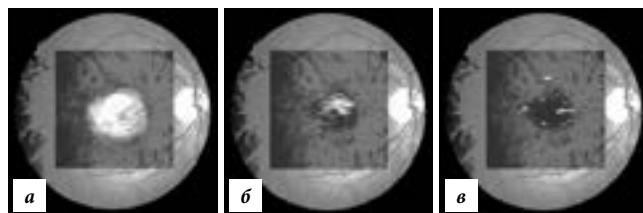


Рис. 4. Карты кумулятивного распределения зон отслойки НЭС (а), альтерации ПЭС (б) и зон, ответственных за просачивание (в), наложенные на изображение глазного дна и демонстрирующие распределение изменений относительно центра макулы и зрительного нерва.

обнаружить у отдельного пациента. Такая связь может быть объяснена и наличием зон диффузного просачивания при выраженной альтерации ПЭС, что выглядит логичным и также соответствует увеличению тяжести процесса с нарастанием площади этого повреждения. Аналогичная зависимость наблюдается между площадью отслойки НЭС и площадью зон просачивания, что полностью согласуется с корреляцией между отслойкой и суммарной площадью зон альтерации ПЭС и также отражает большое количество точек просачивания в случаях с обширными отслойками нейроэпителия. Во-первых, большее количество точек просачивания дает больший суммарный объем субретинальной жидкости. Во-вторых, каждая отдельная точка просачивания, даже если она «ответственна» только за локальную отслойку, безусловно, вносит вклад в общую протяженность отслойки НЭС. В этих условиях корреляция между площадью отслойки нейроэпителия и зоной альтерации ПЭС может считаться закономерной. Таким образом, в данном исследовании выявлена прямая связь между степенью альтерации пигментного эпителия, количеством точек просачивания и площадью отслойки НЭС.

Топографический анализ показал, что распределение отслоек нейроэпителия, зон альтерации ПЭС и точек просачивания не может быть случайным и не имеет исключительной топической ассоциации с центром

макулы. В частности, в то время как отслойка нейроэпителия демонстрировала тренд к распределению книзу в пределах макулы, альтерация ПЭС и точки просачивания имели существенное представительство в верхней части макулы. Это выглядит закономерным, так как на морфологию отслойки НЭС большое влияние оказывает сила тяжести, поскольку при вертикальном положении тела субретинальная жидкость движется вниз под действием силы тяжести, увеличивая площадь отслойки и придавая ей вытянутую форму. Это находит отражение в обратном пространственном распределении отслойки нейроэпителия (с трендом к распределению в нижней части макулы), зон альтерации ПЭС и точек просачивания (преимущественно в верхней части макулы). Исследование подтвердило наиболее частую локализацию точек просачивания в верхней части макулы, которая была предположена ранее на основании традиционного анализа (путем наложения флуоресцентных ангиограмм на изображения томограмм в режиме анфас) [5, 6]. Таким образом, можно с уверенностью говорить о неслучайном распределении точек просачивания в пределах глазного дна. Этому соответствует аналогичный характер распределения аномалий ПЭС с трендом к верхней локализации. Хотя значение силы тяжести известно при хронических формах ЦСХ, так как ведет к формированию гравитационного трека, данное исследование подтверждает важную роль движения субретинальной жидкости под действием силы тяжести в формировании морфологической картины и острой патологии сетчатки.

Несмотря на то, что ранее также было показано, что отслойка ПЭС, относится к важным признакам точки просачивания, их топическое взаимное распределение не было продемонстрировано [6]. Более того, по результатам настоящей работы становится ясно, что существует не просто связь между появлением точки просачивания с отслойкой ПЭС, но и соотношение между формированием просачивания и альтерацией пигментного эпителия в целом. Хотя логичным представляется, что зона, ответственная за поступление субретинальной жидкости (точка просачивания), должна всегда находиться внутри отслойки НЭС, на самом деле это не всегда так. Данное положение можно объяснить тем, что в ряде случаев точка просачивания находится на краю отслойки НЭС, где ее корректная детекция затруднена.

Интерес представляет и специфическое распределение патологии ПЭС, которое продемонстрировало тенденцию к практически полной локализации этого класса изменений внутри отслойки НЭС. Хотя патология ПЭС первична по отношению к формированию точки просачивания и отслойке нейроэпителия, эти данные позволяют предположить, что существует

и обратная связь: отслойка нейроэпителия потенцирует альтерацию ПЭС. Данное положение может объяснить, почему имеется корреляция между площадью альтерации пигментного эпителия и площадью отслойки НЭС, однако не исключает связи площади повреждения с общей тяжестью заболевания. В последнем случае соотношение площади альтерации пигментного эпителия и зоны отслойки НЭС может быть полезным клиническим индикатором.

Заключение

Точки просачивания субретинальной жидкости и аномалии ПЭС демонстрируют сходные закономерности в пространственном распределении и количественных характеристиках и связаны с площадью отслойки нейроэпителия. Таким образом, количество аномалий ПЭС может служить индикатором тяжести заболевания. Кроме того, мы подтвердили, что верхне-назальный участок макулы имеет выраженную предрасположенность к формированию аномалий ПЭС, и таким образом, особенности анатомии этого региона глазного дна заслуживают дополнительного внимания в рамках изучения патофизиологических особенностей ЦСХ.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:82–118.
2. Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1494–500.
3. Kim HC, Cho WB, Chung H. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy using spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(5):347–54.
4. Куликов А.Н., Малахова Е.Ю., Мальцев Д.С. Искусственный интеллект и машинное обучение в диагностике центральной серозной хориоретинопатии на основании оптической когерентной томографии. *Офтальмологические ведомости.* 2019;1:15–22. [Kulikov AN, Malakhova EYu, Maltsev DS. Artificial intelligence and machine learning for optical coherence tomography-based diagnosis in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologicheskie Vedomosti.* 2019;1:15–22 (in Russ).]
5. Мальцев Д.С., Куликов А.Н., Чхаблани Д., Кутик Д.С., Арсенов Н.В. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2019;5:15–24. [Maltsev DS, Kulikov AN, Chhablani J, Kutik DS, Arsenov NV. Optical coherence tomography in diagnostics and treatment of central serous chorioretinopathy. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;5:15–24 (in Russ).]
6. Maltsev DS, Kulikov AN, Chhablani J. Topography-guided identification of leakage point in central serous chorioretinopathy: a base for fluorescein angiography-free focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 2018;9:1218–25.

УДК 617.741-004.1-053.1-089.819.843

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-53-56

Осложнения различных методик имплантации интраокулярных линз при хирургическом лечении врожденной катаракты

Г.А. Федяшев^{1,2}, И.С. Касаткина², Е.С. Макаревич¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Цель: сравнение частоты развития осложнений при различных методиках имплантации интраокулярных линз (ИОЛ) в хирургии врожденной катаракты (ВК). **Материал и методы.** Оценены результаты хирургического лечения 16 детей младше 5 лет с двусторонней ВК. В каждом случае на одном глазу имплантация ИОЛ выполнена по технологии «оптический захват» (1-я группа наблюдения), на втором глазу линза имплантировалась после капсулорексиса и удаления передних отделов стекловидного тела (2-я группа наблюдения). **Результаты.** Фибринозно-пластические осложнения в послеоперационном периоде чаще регистрировались во 2-й группе, чем в 1-й (5 и 1 глаз, соответственно). Эпителиальная пролиферация во 2-й группе развилась в 10, в 1-й – в 5 глазах. **Заключение.** В хирургии ВК имплантация ИОЛ по технологии «оптический захват» – эффективный способ профилактики эпителиальной пролиферации и помутнений, снижающих остроту зрения в послеоперационном периоде. Данный способ безопасен в отношении воспалительных фибринозно-пластических реакций и позволяет сохранить нормальное анатомическое взаиморасположение витрео-ретиальных структур растущего глаза.

Ключевые слова: дети, врожденная катаракта, интраокулярные линзы, витрэктомия, оптический захват

Поступила в редакцию 16.04.2020 г. Принята к печати 22.06.2020 г.

Для цитирования: Федяшев Г.А., Касаткина И.С., Макаревич Е.С. Осложнения различных методик имплантации интраокулярных линз при хирургическом лечении врожденной катаракты. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:53–6. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-53-56

Для корреспонденции: Федяшев Глеб Арнольдович – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ТГМУ, главный врач ПЦМГ (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е), ORCID: 0000-0003-2440-6059; e-mail: fediashev@mail.ru

Complications of various methods for implanting intraocular lenses in the surgical treatment of congenital cataract

G.A. Fediashev^{1,2}, I.S. Kasatkina², E.S. Makarevich¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorskiy Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Objective: Comparison of complications development rate in various methods for implanting intraocular lenses (IOLs) in the surgical treatment of congenital cataract. **Methods:** The results of surgical treatment of 16 children under 5 years old with bilateral congenital cataract were assessed. In each case, IOL was implanted according to the technique “optic capture” into one eye (the 1st group of study); the lens was implanted after capsulorhexis and extraction of anterior segments of vitreous body into the second eye (the 2nd group of study). **Results:** Fibrinoplastic complications in the postoperative period were more often recorded in the 2nd group than in the 1st one (5 and 1 eyes, respectively). Epithelial proliferation in the 2nd group developed in 10, in the 1st group – in 5 eyes. **Conclusions:** In the surgical treatment of congenital cataract, implantation of IOLs according to the technique “optic capture” is an effective way of epithelial proliferation and opacity prevention reducing visual acuity in postoperative period. This method is safe regarding inflammatory fibrinoplastic reactions and allows maintaining normal anatomical position of the vitreoretinal structures of the growing eye.

Keywords: children, congenital cataract, intraocular lenses, vitrectomy, optic capture

Received: 16 April 2020; Accepted: 22 June 2020

For citation: Fediashev GA, Kasatkina IS, Makarevich ES. Complications of various methods for implanting intraocular lenses in the surgical treatment of congenital cataract. *Pacific Medical Journal*. 2010;3:53–6. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-53-56

Corresponding author: Gleb A. Fediashev, MD, PhD, professor, Pacific State Medical University, head physician of the Primorskiy Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St., Vladivostok, 690080, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2440-6059; e-mail: fediashev@mail.ru

По данным последних исследований, врожденная катаракта (ВК) занимает одно из ведущих мест среди врожденной патологии органа зрения (до 60 %) и считается ведущей обратимой причиной слепоты и слабо-видения в детском возрасте. Метаанализ, основанный на модели случайных эффектов, проведенный X. Wu et al. (2016) и включивший 27 исследований, отобранных из 2610 ссылок ресурсов PubMed, Medline, Web

of Science, Embase и Cochrane Library, показал общую оценку распространенности ВК, как 4,24 на 10000 человек, что делает ее редким заболеванием на основе стандартов ВОЗ [1].

Комплекс лечебных мероприятий, проводимый пациентам с ВК, включает хирургический этап, направленный на восстановление остроты зрения и скорейшее развитие зрительного анализатора, поскольку

несоблюдение сроков и условий нормального функционирования глаза закономерно ведет к тяжелой депривационной амблиопии и инвалидизации [2].

Несмотря на усилия, предпринимаемые для улучшения качества оперативных пособий и совершенствование хирургических технологий, операции при ВК относятся к одним из самых сложных и дорогостоящих вмешательств в офтальмохирургии. Несомненно, наиболее полноценным и физиологичным методом коррекции афакии служит имплантация интраокулярной линзы (ИОЛ), обеспечивающей оптимальный баланс преломления световых лучей внутри глаза и естественное морфофункциональное развитие органа зрения [2, 3]. Большинство исследователей сходятся на том, что самый предпочтительный метод имплантации ИОЛ при ВК – фиксация ее в капсульном мешке [4, 5].

Пожалуй, одним из острых и нерешенных вопросов хирургического лечения ВК считается помутнение зрительной оси глаза – Visual axis opacification (VAO) – позднего послеоперационного осложнения, частота которого при сохранении задней капсулы хрусталика доходит до 100 %. Даже при интраоперационном рассечении задней капсулы (заднего капсулорексиса) ее частота достигает 44–70 % [6–8]. Это происходит из-за того, что эпителиальные клетки хрусталика сохраняют способность размножаться даже при отсутствии задней капсулы, мигрируя и распространяясь по передней гиалоидной мембране стекловидного тела, вызывая ее помутнение [9]. Именно по этой причине передняя витрэктомия прочно вошла в хирургию ВК в последнее время. Однако ее выполнение увеличивает, хотя и незначительно, риск кистозного макулярного отека, отслойки сетчатки и помутнения стекловидного тела [7].

Исследования Н.В. Gimbell [10] показали, что выполнение заднего капсулорексиса с особой техникой фиксации ИОЛ – «оптический захват» (optic capture), – предложенной Gimbell и Dibroff в 1994 г. для пациентов с ВК, позволяет избежать VAO даже без удаления гиалоидной мембраны и передних отделов стекловидного тела. А.Р. Vasavada et al. [11] подтвердили, что имплантация трехчастной гидрофобной ИОЛ с использованием заднего капсулорексиса и «оптического захвата» по эффективности в отношении профилактики VAO, служит альтернативой имплантации ИОЛ того же типа в капсульный мешок с проведением витрэктомии у детей раннего возраста. В настоящее время данная технология ввиду высокой эффективности активно применяется в хирургии ВК в основном для установки трехчастных ИОЛ с S-образной гаптикой [4]. Тем не менее до сих пор нет убедительных доказательств того, что имплантация стандартной монолитной ИОЛ из гидрофобного акрила с проведением заднего капсулорексиса и заведением краев оптической части линзы под его края («оптический захват») обеспечит надежное положение имплантата, профилактику миграции эпителиальных клеток

по его задней поверхности и передней поверхности стекловидного тела. В связи с этим целью данной работы стало сравнение частоты развития осложнений (в первую очередь VAO) при различных методиках имплантации ИОЛ в хирургии ВК.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 16 детей младше 5 лет, прооперированных в ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» с декабря 2016 по июнь 2017 г. Критериями включения в исследование были: двусторонняя ВК и проведение аспирации мутного хрусталика с первичной имплантацией ИОЛ. Критерии исключения: травматическая катаракта, микрофтальм, микрокорнея (диаметр роговицы менее 9,5 мм), ранее проведенные офтальмохирургические вмешательства. Первую группу наблюдения сформировали 16 глаз, которые удалось успешно прооперировать по технологии «захвата» оптики ИОЛ в отверстие задней капсулы хрусталика. Во вторую группу выделены 16 парных глаз тех же пациентов, где ИОЛ имплантировалась в капсульный мешок после задней капсулотомии и передней витрэктомии.

Предоперационное обследование включало сбор анамнеза матери и ребенка, офтальмометрию, биометрию и расчет силы ИОЛ. Все дети до трех лет обследовались под общей анестезией перед началом операции: с помощью портативного офтальморейфрактометра определялись параметры роговицы и рефракции, выполнялась ультразвуковая биометрия, после чего проводился расчет ИОЛ по формуле Q. Noffer. Внутриглазное давление измерялось тонометром Маклакова. Глазное дно во всех случаях осматривалось на операционном столе при помощи обратного офтальмоскопа после восстановления прозрачности оптических сред. Расчет силы ИОЛ проводился на основании номограмм, предложенных Н.Ф. Бобровой [12]: в возрасте 1–3 мес. целевая рефракция составила в среднем +6 дптр, в возрасте 4–6 мес. – +5 дптр, в возрасте 7–9 мес. – +3,5 дптр, в возрасте 10–12 мес. – +2,5 дптр, в возрасте 13–18 мес. – +2 дптр (и расчетом на эметропию с возраста 19–24 мес.). Средний возраст пациентов на момент операции равнялся 16,9 мес. (от 3 до 50 мес.). Параметры биометрии, кератометрии и силы имплантируемых ИОЛ были сопоставимы в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп наблюдения

Параметр	Средние значения	
	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)
Длина ПЗО*, мм	20,49	20,45
Кератометрия, дптр	45,34	45,29
Сила ИОЛ, дптр	25,26	25,53

* Передне-задняя ось (глаза).

Все операции выполнены одним хирургом под общей анестезией. После отсепаровки конъюнктивы формировался корнеосклеральный тоннель длиной 4 и шириной 2,2 мм, а также выполнялся вспомогательный парацентез роговицы. Переднюю камеру глаза заполняли вискоэластичным препаратом Discovisc (Alcon, США), после чего проводился передний криволинейный управляемый капсулорексис диаметром 4,5–5 мм, и вещество хрусталика удалялось при помощи одноходовой канюли Simcoe. Задний капсулорексис диаметром 3,5–4 мм осуществлялся в два этапа – вскрытие передней капсулы при помощи одноразовой инъекционной иглы и непосредственного проведения капсулорексиса при помощи витреального цангового пинцета. Во всех случаях имплантировалась гидрофобная акриловая ИОЛ Acrysof Single-Piece Natural (SN60AT). При имплантации по технологии «оптический захват» края оптической части линзы поочередно заводили за край отверстия в задней капсуле хрусталика вначале с одной, потом – с другой стороны. В остальных случаях после имплантации оптического устройства в капсульный мешок через отверстие в задней капсуле проводилась передняя частичная витрэктомия.

В послеоперационном периоде все пациенты получали в инстилляциях 0,1 % раствор дексаметазона четыре раза в день на протяжении месяца, а также 0,5 % раствор левофлоксацина в течение семи дней. Все операции осуществлены амбулаторно, послеоперационное обследование проводилось каждые два-три дня в первые две недели после вмешательства, затем еженедельно в течение месяца, в последующем – один раз в месяц на протяжении года. Наблюдение продолжалось в течение двух лет после операции. VAO диагностировалось при распространении эпителиальных клеток в зрачковую зону, затрудняющем осмотр глазного дна.

Результаты исследования

Случаев макулярного отека, отслойки сетчатки и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было. Уровень внутриглазного давления у всех пациентов оставался в пределах нормы. В двух глазах 1-й группы и в одном глазу 2-й группы наблюдалась умеренная (до 1,5 мм) децентрация ИОЛ. Фибринозно-пластические осложнения (отложение фибрина на передней поверхности линзы и задние синехии) чаще регистрировались у детей раннего возраста на глазах с ИОЛ, имплантированной в капсульный мешок (табл. 2).

В раннем послеоперационном периоде (в течение месяца) пролиферации эпителиальных клеток хрусталика не наблюдалось ни в одном случае. Начиная со второго месяца, развитие пролиферативного процесса во 2-й группе зарегистрировано в десяти глазах, что в восьми из них привело к значимому

Таблица 2

Частота поздних осложнений после имплантации ИОЛ

Осложнение*	Частота регистрации	
	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)
Макулярный отек	0	0
Глаукома	0	0
Эндофталмит	0	0
ФПР	1	5
VAO	5	10
ФПК	0	1

* ФПР – фибринозно-пластическая реакция, ФПК – фиброз передней капсулы (хрусталика).

VAO и потребовало повторного хирургического вмешательства. В 1-й группе пролиферативный процесс диагностирован в пяти случаях, что закончилось развитием VAO, потребовавшего операции, на двух глазах (табл. 2). Средний сферический эквивалент через шесть недель после операции в 1-й группе составил 2,5 дптр и незначительно отличался от показателя 2-й группы (2,33 дптр).

Обсуждение полученных данных

К преимуществам настоящего исследования можно отнести применение различных технологий хирургии ВК на разных глазах одного и того же пациента, что позволяет исключить влияние возраста, кератометрических, биометрических и множества других индивидуальных факторов. Основным достоинством технологии «оптический захват» можно назвать оптимальную центровку ИОЛ, а также предотвращение выпадения стекловидного тела в переднюю камеру глаза. При таком положении линзы происходит контакт и последующее сращение переднего и заднего листков капсульного мешка хрусталика. Поскольку в такой ситуации большая часть окружности отверстия задней капсулы оказывается перед линзой, миграции эпителиальных клеток по поверхности стекловидного тела не происходит, и шары Адамюка–Эльшница в оптической зоне не формируются [7, 13].

Проведение передней витрэктомии у детей сопряжено с целым рядом неблагоприятных исходов. Это связано с незавершившимся ростом органа зрения, опасностью макулярного отека, выявление которого в таком возрасте затруднено в связи с отсутствием возможности определения остроты зрения, регулярного осмотра глазного дна и проведения оптической когерентной томографии макулы [14]. Остается открытым вопрос безопасного объема убираемого при передней витрэктомии стекловидного тела. На данный момент этот показатель не поддается точному расчету и определяется хирургом субъективно, что отражается на частоте развития осложнений, включая отслойку сетчатки [14, 15]. Несмотря на указанные недостатки

многие специалисты остаются приверженцами передней витрэктомии из-за возможности предотвращения помутнения задней капсулы хрусталика [4, 8, 12]. Но эти мероприятия не дают полной гарантии профилактики роста и развития вторичных мембран в области оптической оси, что требует повторных вмешательств с удалением стекловидного тела. Таким образом, долговременную эффективность витрэктомии у детей еще предстоит выяснить.

Максимальная частота воспалительных реакций наблюдалась на нашем материале у пациентов в возрасте до года, при этом в группе, где применялась техника «оптический захват» они встречались реже (табл. 2). Имплантация одной и той же модели ИОЛ на обоих глазах одного пациента в настоящем исследовании позволяет говорить о том, что частота реактивных воспалительных осложнений не зависит от материала имплантата, его конструкции или размера оптической/гаптической части. Предыдущие исследования, не учитывающие данные факторы, демонстрировали сопоставимую или более высокую частоту реактивного воспаления на глазах с применением технологии «оптический захват» [14, 15]. Выраженность этого осложнения напрямую может зависеть от степени пигментации радужной оболочки, что опять-таки не было актуально в данном исследовании. Принимая во внимание вышеперечисленные факторы, мы предполагаем, что основной причиной, способствующей более высокой частоте фибринозно-пластических реакций, служит техника передней витрэктомии. Кроме этого, при имплантации по технологии «оптический захват» уменьшается вероятность механического контакта ИОЛ с задней поверхностью радужки после операции.

Заключение

На основании проведенного исследования можно говорить о том, что имплантация ИОЛ в ходе оперативного лечения ВК у детей раннего возраста по технологии «оптический захват» может считаться эффективным способом профилактики эпителиальной пролиферации и помутнений, снижающих остроту зрения, в послеоперационном периоде. Данный способ имплантации в сравнении с эндокапсулярной фиксацией линзы и витрэктомией более безопасен в отношении развития воспалительных фибринозно-пластических реакций и позволяет сохранить нормальное анатомо-морфологическое взаиморасположение витреоретинальных структур растущего глаза.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Wu X, Long E, Lin H, Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:28564. doi: 10.1038/srep28564
2. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Черкашина А.В. Некоторые современные аспекты лечения катаракты у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):68–73. [Pershin PB, Pashinova NF, Cherkashina AV. Some modern aspects of cataract treatment in children. *Russian Journal of Current Pediatrics*. 2012;11(2):68–73 (In Russ).]
3. Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Кононов Л.Б. Хирургическая тактика экстракции врожденной катаракты при первичной имплантации ИОЛ у детей с патологией задней капсулы хрусталика. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;4:153–5. [Kruglova TB, Egiyan NS, Kononov LB. Surgical tactics for the extraction of congenital cataracts during primary IOL implantation in children with pathology of the posterior lens capsule. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2013;4:153–5 (In Russ).]
4. Zhou HW, Zhou F. A meta-analysis on the clinical efficacy and safety of optic capture in pediatric cataract surgery. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(4):590–6.
5. Федяшев Г.А. Способ повышения ротационной стабильности торических интраокулярных линз. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;3:26–8. [Fediashchev GA. A method of increasing the rotational stability of toric intraocular lenses. *Pacific Medical Journal*. 2015;3:26–8 (In Russ).]
6. Raina UK, Gupta V, Arora R, Mehta DK. Posterior continuous curvilinear capsulorhexis with and without optic capture of the posterior chamber intraocular lens in the absence of vitrectomy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;39(5):278–87.
7. Vasavada AR, Trivedi RH, Singh R. Necessity of vitrectomy when optic capture is performed in children older than 5 years. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(8):1185–93.
8. Plager DA, Lynn MJ, Buckley EG, Wilson ME, Lambert SR. Infant Aphakia Treatment Study Group. Complications in the first 5 years following cataract surgery in infants with and without intraocular lens implantation in the Infant Aphakia Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2):892–8.
9. De Groot V, Vrensen GF, Willekens B, Van Tenten Y, Tassignon MJ. In vitro study on the closure of posterior capsulorhexis in the human eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):2076–83.
10. Gimbel HV. Posterior continuous curvilinear capsulorhexis and optic capture of the intraocular lens to prevent secondary opacification in pediatric cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(1):652–6.
11. Vasavada AR, Vasavada V, Shah SK, Trivedi RH, Vasavada VA, Vasavada SA, et al. Postoperative outcomes of intraocular lens implantation in the bag versus posterior optic capture in pediatric cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(9):1177–83.
12. Боброва Н.Ф., Скрипниченко З.М. *Катаракты токсические, врожденные, вторичные*. Одесса: Феникс, 2017:320. [Bobrova NF, Skripnichenko ZM. *Toxic, congenital, secondary cataracts*. Odessa: Fenix; 2017:320 (In Russ).]
13. Yangzes S, Kaur S, Gupta PC, Sharma M, Jinagal J, Singh J, Ram J. Intraocular lens implantation in children with unilateral congenital cataract in the first 4 years of life. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29:304–8.
14. Hoyt CS, Nickel B. Aphakic cystoid macular edema: Occurrence in infants and children after transpupillary lensectomy and anterior vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:746–9.
15. Sukhija J, Kaur S, Ram J, Yangzes S, Madan S, Jinagal J. Outcome of various hydrophobic acrylic intraocular lens implantations in children with congenital cataract. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:711–5.

УДК 611.841.1:617.711-053

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-57-61

Возрастные особенности организации микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы

В.М. Черток¹, В.А. Невзорова¹, А.К. Савченко¹, О.В. Мирошниченко², А.В. Ларюшкина¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Медицинский центр Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Цель: анализ возрастных изменений микроциркуляторного русла (МЦР) бульбарной конъюнктивы. **Материал и методы.** Обследовали 46 лиц обоего пола, разделенных с учетом рекомендаций ВОЗ на пять возрастных групп. Биомикроскопию бульбарной конъюнктивы проводили на немидриатической ретинальной камере TOPCON TRC-NW8F (Япония), полученные снимки обрабатывали на измерительном комплексе автоматизированной системы анализа изображений ImageScope (Leica, Германия). **Результаты.** Средний диаметр артериол, артериоло-венулярный коэффициент (АВК) и удельная плотность капилляров были наибольшими, а диаметр венул – наименьшим у испытуемых 18–44 лет. Наиболее чувствительными индикаторами состояния МЦР оказались АВК и удельная плотность капилляров, значения которых в группе 45–59-летних были на 10–11 % ниже, чем у лиц 18–24 и 25–44 лет. Различия по другим показателям между людьми 18–24 и 45–59 лет оказались несущественными. Между группами 60–74- и 75–86-летних участников исследования выраженные различия (около 18%) обнаружены лишь по удельной плотности капилляров: по сравнению с 18–24- и 45–59-летними данный показатель сокращался почти в 1,5 раза, АВК – только на треть, а изменения среднего диаметра артериол и венул не превышали 9–12 %. У людей пожилого возраста чаще регистрировались спазм артериол, неравномерность их калибра, аваскулярные поля и другие нарушения структуры МЦР. **Заключение.** По мере старения организма в МЦР бульбарной конъюнктивы увеличивается число атипичных сосудистых образований, сокращается диаметр артериол, уменьшаются АВК и удельная плотность капилляров, увеличивается диаметр венул.

Ключевые слова: глаз, биомикроскопия бульбарной конъюнктивы, микроциркуляция, артериолы, венулы, возраст

Поступила в редакцию 02.06.2020 г. Принята к печати 22.06.2020 г.

Для цитирования: Черток В.М., Невзорова В.А., Савченко А.К., Мирошниченко О.В., Ларюшкина А.В. Возрастные особенности организации микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:57–61. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-57-61

Для корреспонденции: Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-1107-4561; e-mail: chertokv@mail.ru

Age-related features of the organization of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva

V.M. Chertok¹, V.A. Nevzorova¹, A.K. Savchenko¹, O.V. Miroshnichenko², A.V. Laryushkina¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Medical Center of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Objective: Analysis of age-related changes of microcirculatory bed of bulbar conjunctiva. **Methods:** 46 individuals of both sexes, divided into 5 age groups according to WHO recommendations, were examined. Biomicroscopy of bulbar conjunctiva was performed using a non-mydratic retinal camera TOPCON TRC-NW8F (Japan); the obtained images were processed with a measuring device of automated analysis system ImageScope (Leica, Germany). **Results:** The average diameter of arterioles, arteriole-to-venule ratio (AVR) and specific density of capillaries were the largest, and the diameter of venules was the smallest among the subjects aged 18–44 years. The most sensitive indicators of the state of microcirculatory bed were AVR and the specific density of capillaries, the values of which in the group of 45–59-year-olds were 10–11 % lower than in people aged 18–24 and 25–44 years. Differences in other indicators between people aged 18–24 and 45–59 years were not significant. Between the groups of 60–74 and 75–86-year-old participants of the study, pronounced differences (about 18 %) were found only in the specific density of capillaries: compared with 18–24 and 45–59-year-olds, this indicator decreased by almost 1.5 times, AVR – only by a third, and changes in the average diameter of arterioles and venules did not exceed 9–12 %. Elderly people more often demonstrated arteriolar spasm, their uneven caliber, avascular fields and other disorders of the structure of the microcirculatory bed. **Conclusions:** As the body ages, in the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva, the number of atypical vascular formations increases, the diameter of the arterioles decreases, the AVR and the specific density of capillaries decrease, the diameter of the venules increases.

Keywords: eye, biomicroscopy of bulbar conjunctiva, microcirculation, arterioles, venules, age

Received: 2 June 2020; Accepted: 22 June 2020

For citation: Chertok VM, Nevzorova VA, Savchenko AK, Miroshnichenko OV, Laryushkina AV. Age-related features of the organization of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:57–61. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-57-61

Corresponding author: Victor M. Chertok, MD, PhD, professor, head of the Department of Human Anatomy, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1107-4561; e-mail: chertokv@mail.ru

Старение – неизбежный биологический процесс, который сопровождается увеличением вероятности развития патологических изменений в организме. Значительная часть болезней в преклонном возрасте проявляется различными нарушениями в сосудистой системе, в частности, в ее терминальном звене – микроциркуляторном русле (МЦР) [1, 2]. Микроциркуляторные нарушения при старении усиливают его клинические проявления и снижают качество жизни человека [1, 3].

МЦР органоспецифично, адаптировано к тканевой организации и функции органов. Тем не менее многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют об однотипной реакции микрососудов различной локализации, в связи с чем изучение региональных особенностей МЦР позволяет судить о состоянии микроциркуляции как целостной системы [3–5]. В этом отношении перспективными считаются методы прижизненного исследования бульбарной конъюнктивы, на основании которых можно получить объективное представление о состоянии микроциркуляторной системы всего организма [2, 3]. Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока – один из немногих простых и надежных прямых методов, позволяющих в режиме онлайн-программы идентифицировать все виды сосудов МЦР, определять их размеры, взаимное расположение, изучать гемодинамику и реологию, барьерные и транспортные функции капилляров в норме и патологии [1–3, 6]. Несмотря на большое количество исследований, выполненных этим методом, данные о возрастных преобразованиях МЦР в данной области ограничиваются единичными попутными и противоречивыми сообщениями.

Цель исследования – анализ возрастных изменений МЦР бульбарной конъюнктивы.

Материал и методы

В работе использованы материалы, полученные от 46 людей обоего пола, которые с учетом рекомендаций ВОЗ, были распределены в пять возрастных групп: 1 – 18–24 года (6 человек), 2 – 25–44 года (12 человек), 3 – 45–59 лет (8 человек), 4 – 60–74 года (11 человек), 5 – 75–86 лет (9 человек). МЦР изучали методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы на немидриатической ретинальной камере TOPCON TRC-NW8F (Япония) при увеличении от 12 до 96 раз. Анализ полученных снимков проводился на измерительном комплексе автоматизированной системы анализа изображений ImageScore (Leica, Германия). В каждой группе испытуемых вычисляли средний диаметр артериол и венул, соотношение их диаметров – артериоло-венулярный коэффициент (АВК), удельную плотность капилляров (кол-во на 1 мм² поверхности бульбарной конъюнктивы). При изучении архитектоники МЦР учитывали также наличие деформированных сосудов,

аваскулярных полей, внутрисосудистой агрегации эритроцитов.

До включения в работу от всех участников исследования было получено письменное информированное согласие, после чего они были обследованы врачом-терапевтом и окулистом. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ТГМУ (протокол № 9 от 29.05.2020 г.). Критерии исключения: 1) сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инсульты и инфаркты миокарда); 2) курение и алкоголизм; 3) эндокринные заболевания; 4) воспалительные заболевания глаз (острые и хронические в период обострения); 5) использование глазных капель, контактных линз, назальных сосудосуживающих спреев; 6) у женщин детородного возраста менструальный период, беременность, лактация.

Исследование проведено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 200н) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в ее пересмотренном варианте 2013 г., стандартами CONSORT и GCP.

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Данные количественных исследований представляли в виде среднего значения (М) и стандартной ошибки среднего (m), полученных при изучении каждой группы испытуемых. Для оценки значимости цифровых показателей применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Кровоснабжение переднего отдела бульбарной конъюнктивы осуществляется глазничной артерией – крупной ветвью внутренней сонной артерии. Конъюнктивная ветвь и глазного яблока обеспечивается кровью из двух источников: артериальных дуг верхнего и нижнего века и передних ресничных артерий. Передние и анастомозирующие с ними задние ветви конъюнктивальных сосудов образуют относительно густой поверхностный (субэпителиальный) слой МЦР конъюнктивы глазного яблока. Наиболее плотная микроциркуляторная сеть выявляется в области лимба, где условно можно выделить два своеобразно устроенных участка: параллельно идущие и неанастомозирующие между собой артериолы и венулы, радиально расположенные по отношению к лимбу (рис., а–в). К ним примыкает промежуточная зона, в которой часто формируются артериоло-венулярные анастомозы. В обеих зонах между прекапиллярными артериолами и посткапиллярными венулами образуется капиллярная сеть. Наибольшее количество капилляров определяется в области нижней переходной складки.

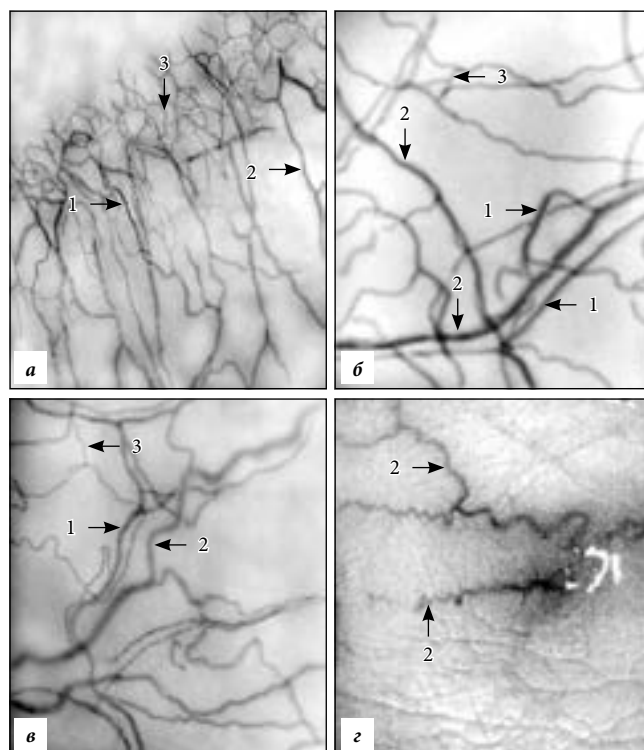


Рис. Микроциркуляторное русло бульбарной конъюнктивы человека в области лимба:

а, б – 36 лет, в – 62 года, г – 76 лет; 1 – артериола, 2 – венула, 3 – капилляр. Биомикроскопия, а – $\times 12$, б, в – $\times 32$, г – $\times 96$ (пояснения в тексте).

Для идентификации сосудов бульбарной конъюнктивы использовались следующие критерии: диаметр сосудов, их конфигурация, углы ветвления, направление и скорость кровотока. Артериолы менее извиты, чем венулы, и подходят к крупному сосуду под более острым углом. Важным отличительным признаком капилляров считается однорядное расположение эритроцитов в просвете сосуда, что хорошо видно при биомикроскопическом исследовании. Диаметр капилляров колеблется в пределах 6–9 мкм.

Как показали измерения, в первых трех группах более молодых испытуемых средний диаметр артериол, АВК и удельная плотность капилляров выше, а диаметр венул – ниже, чем у людей старших возрастных групп. При этом наиболее чувствительными индикаторами состояния МЦР оказались АВК и удельная плотность капилляров, значения которых в 3-й группе были на 10–11 % ниже, чем у лиц 1-й и 2-й групп, тогда как

различия средних диаметров сосудов между участниками 1-й и 3-й групп были незначительны. Между 4-й и 5-й группами выраженные различия (около 18 %) зарегистрированы лишь по удельной плотности капилляров. Однако по сравнению с группами испытуемых младше 50 лет значения данного показателя сокращались почти в 1,5 раза, АВК – только на треть, тогда как изменения среднего диаметра артериол и венул между этими группами, как правило, не превышали 9–12 % (табл.).

У лиц старше 60 лет чаще, чем в более молодом возрасте, определялись спазм артериол, неравномерность их калибра, увеличение количества функционирующих анастомозов, нарушения параллельности расположения микрососудов, наличие аваскулярных полей (рис., в). Наблюдалась характерная извитость венул («симптом пилы»), по ходу которых формировались локальные ампулообразные расширения (рис., г). У представителей 4-й и 5-й групп нередко отмечались выраженная мелко- и крупнозернистая агрегация эритроцитов в капиллярах и венулах и замедление кровотока вплоть до его остановки. В перилимбальной зоне часто встречались микрогеморрагии и зоны ишемии, образующиеся вследствие облитерации некоторых капилляров.

Обсуждение полученных данных

По анатомическому строению МЦР бульбарной конъюнктивы можно отнести к сетевому типу, к характерным особенностям которого причисляют наличие замкнутых кольцевидных структур из артериол, сообщающихся с венулярными образованиями через ветвления капилляров, и короткие артериоловенулярные анастомозы. Вследствие этих особенностей организации система микроциркуляции бульбоконъюнктивы быстро реагирует на различные воздействия, в том числе – на метаболические нарушения, возникающие в организме [1–3]. Потому структурные и гемодинамические изменения МЦР бульбарной конъюнктивы у людей пожилого и старческого возраста могут быть обнаружены раньше многих других проявлений старения организма, что имеет важное превентивное значение.

Как показали наши наблюдения, наиболее ранними признаками возрастных преобразований МЦР бульбарной конъюнктивы становятся сокращение

Таблица

Количественные показатели МЦР бульбарной конъюнктивы у людей разных возрастных групп ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=8)	4-я группа (n=11)	5-я группа (n=9)
Диаметр артериол, мкм	20,7 $\pm$ 1,6	19,6 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 1,5	16,9 $\pm$ 1,6 ^б	14,4 $\pm$ 1,8 ^б
Диаметр венул, мкм	37,3 $\pm$ 2,5	38,8 $\pm$ 2,5	39,7 $\pm$ 2,8	44,2 $\pm$ 2,7 ^б	47,8 $\pm$ 2,9 ^б
АВК	0,55 $\pm$ 0,05	0,51 $\pm$ 0,04	0,49 $\pm$ 0,03 ^а	0,38 $\pm$ 0,02 ^{а, б}	0,31 $\pm$ 0,028 ^{а, б}
Плотность капилляров, ед./мм ²	8,12 $\pm$ 0,63	7,63 $\pm$ 0,51	6,42 $\pm$ 0,32 ^а	4,64 $\pm$ 0,23 ^{а, б}	3,85 $\pm$ 0,32 ^{а, б}

^а Разница по сравнению с предыдущей возрастной группой статистически значима ($p < 0,05$).

^б Разница по сравнению со 2-й возрастной группой статистически значима ($p < 0,05$).

удельной плотности капилляров, соотношения диаметров артериол и венул – АВК, среднего диаметра артериол, локальной деформации венул, появление аваскулярных полей, а также характерной извитости сосудов, которая была обозначена нами как «симптом пилы». Мониторинг динамики данных показателей может стать не только важной составной частью объективного анализа процессов старения организма, но и, как свидетельствуют клинические испытания, способствовать ранней диагностике патологических изменений, служить контролем эффективности профилактических мероприятий [1–3].

Использование неинвазивных методов изучения МЦР бульбарной конъюнктивы особенно перспективно для косвенного мониторинга мозгового кровотока при оценке выраженности возрастных и патологических изменений [4, 5, 7]. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для исследования МЦР позволило установить у людей преклонного возраста нарушения нейромышечной сосудистой регуляции, результатом чего становится повышение тонуса артериол, вазоконстрикция, увеличение периферического сопротивления резистивных сосудов и нутритивного кровотока [8].

Старческие изменения в сосудах системы микроциркуляции могут развиваться по нескольким направлениям, но во всех случаях в патофизиологический механизм отмеченных нарушений вовлекаются: дисфункция эндотелия, нарушения в системе оттока крови из венозного русла и проницаемости капилляров, гемореологические сдвиги, что в совокупности приводит к хроническим застойным явлениям, нарастающей гипоксии и ишемии [1, 4, 9]. Дисфункция эндотелия появляется первой по времени среди изменений сосудов, связанных со старением [5, 10]. Она считается результатом снижения биодоступности оксида азота в результате уменьшения его продукции эндотелиальной нитрооксидсинтазой или увеличения его катаболизма после длительного эндотелиального окислительного стресса и воспаления, которые могут быть дополнительно модулированы традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих при старении [9, 11].

Длительный эндотелиальный окислительный стресс при старении развивается вследствие увеличения синтеза таких внутриклеточных ферментов как NADPH-оксидаза и разобщенная эндотелиальная нитрооксидсинтаза, а также усиления митохондриального дыхания при отсутствии соответствующего повышения антиоксидантной защиты, регулируемой некоторыми факторами транскрипции, в частности, FOXO (forkhead box protein) [11–13]. Но наиболее существенными для старения считаются два механизма: длительный окислительный стресс, провоцируемый увеличением продукции активных форм кислорода (АФК), и повышенная провоспалительная активность. Действуя совместно, они ставят под угрозу биодоступность оксида азота в сосудах.

Генерации АФК могут способствовать многие факторы, хотя главными его продуцентами признаются: NADPH-оксидаза, ксантиноксидаза, дыхательная цепь митохондрий и эндотелиальная нитрооксидсинтаза [12, 13]. Разобщенная эндотелиальная нитрооксидсинтаза при возрастном снижении активности Mn-супероксиддисмутазы приводит к накоплению H_2O_2 и O_2 , еще больше уменьшая биодоступность оксида азота. Впрочем, в качестве основного источника АФК обычно рассматривают митохондрии, которые в результате утечки электронов из митохондриальной электрон-транспортной системы стимулируют процесс старения.

В запуске воспалительного ответа при старении заметная роль принадлежит ядерному транскрипционному фактору κB , который активируется различными молекулами, высвобождающимися при окислительном стрессе. Его активация индуцирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, дополнительно подавляющих функции эндотелия, создавая порочный цикл обратной связи [9, 14]. Кроме того, в сосудистой системе людей преклонного возраста увеличивается количество иммунных и стареющих клеток, также выступающих потенциальными медиаторами провоспалительного эндотелиального фенотипа.

Геномная нестабильность, дисфункция теломер или повреждение ДНК вызывают старение клеток по пути p53/p21, приводя к усилению воспалительной сигнализации в сосудах [15]. Помимо этого, в эндотелии артерий возрастным преобразованиям подвергаются энергетически чувствительные/стрессоустойчивые пути (SIRT-1, AMPK, mTOR), что способствует изменению его модуляции через ключевые процессы – окислительный стресс и факторы транскрипции, связанные с воспалением.

Заключение

К наиболее ранним признакам возрастных преобразований МЦР бульбарной конъюнктивы относятся сокращение удельной плотности капилляров, уменьшение АВК и среднего диаметра артериол, а также появление аваскулярных полей, повышенной извитости и локальных деформаций венул. Мониторинг данных показателей может стать не только необходимым звеном анализа процессов старения организма, но и способствовать ранней диагностике различной патологии.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Информация об участии авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВМЧ, ВАН, АВЛ

Сбор и обработка материала – ОВМ, АКС

Статистическая обработка – АВЛ, АКС

Написание текста – ВМЧ

Редактирование – ВМЧ, ВАН

Литература / References

1. Козлов В.И. *Капилляроскопия в клинической практике*. М.: Практическая медицина, 2015:232 [Kozlov VI. *Capillaroscopy in clinical practice*. Moscow: Prakticheskaya Medicina; 2015:232 (In Russ).]
2. Богоявленская О.В., Ослопов В.Н. Исследование состояния системы микроциркуляции при артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2010;5(44):116–8. [Bogoyavlenskaya OV, Osloпов VN. Study of the state of the microcirculation system in arterial hypertension. *Practical Medicine*. 2010;5(44):116–8 (In Russ).]
3. Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Кинтукхина Н.П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(2):90–5. [Safonova TN, Lutsevich EE, Kintukhina NP. Microcirculatory changes in bulbar conjunctiva in various diseases. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(2):90–5 (In Russ).]
4. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;2:72–81. [Chertok VM, Chertok AG. Regulatory capacity of the brain capillaries. *Pacific Medical Journal*. 2016;2:72–81 (In Russ).]
5. Chertok VM, Kotsyuba AE. Age-associated characteristics of vasomotor regulation of the pia mater arteries in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2010;149(3):364–8.
6. Vereshchaka VV. Features of eye microcirculation in healthy people of different ages. *Fiziol Zh*. 2007;53(6):60–6.
7. Kotsyuba AE, Chertok VM, Chertok AG. Age-specific characteristics of CO-mediated reaction of the pial arteries of various diameters in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(5):658–63.
8. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флуорометрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;1:49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;1:49–60 (In Russ).]
9. Кулева Н.В., Федоров Д.А., Красовская И.Е. Значение различных путей генерации оксида азота в кровеносных сосудах млекопитающих при старении. *Цитология*. 2018;60(1):5–13. [Kuleva NV, Fedorov DA, Krasovskaya IE. The role of different ways of nitrite oxide generation in mammalian blood vessels in aging. *Cytology*. 2018;60(1):5–13 (In Russ).]
10. Seal DR, Jablonski RL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in human. *Clin Sci (London)*. 2011;120:357–75.
11. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89(Pt B):122–35.
12. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:380–401.
13. Lassegue B, Griendling KK. NADPH oxidases: function and pathologies in the vasculature. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2010;30:653–61.
14. Wenzel P, Schuhmacher S, Kienhofer J, Muller J, Hortmann M, Octze M, et al. Manganese superoxide dismutase and aldehyde dehydrogenase deficiency increase mitochondrial oxidative stress and aggravate age-dependent vascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2008;80:280–9.
15. Hong F, Larrea MD, Doughty C, Kwiatkowski DJ, Squillace R, Slingerland JM. mTOR-raptor binds and activates SGK1 to regulate p27 phosphorylation. *Mol Cell*. 2008;30(6):701–11.

УДК 616.731: 616.8-06:616.379-008.64

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64

Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

М.П. Ручкин^{1, 2}, Е.Р. Кувшинова¹, Г.А. Федяшев^{1, 2}, Е.В. Маркелова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Цель – выявить ранние морфофункциональные признаки нейродегенерации сетчатки у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа без признаков диабетической ретинопатии (ДР), определить наличие и характер взаимосвязей между изучаемыми параметрами. **Материал и методы.** В исследование включены 30 пациентов с СД 2 типа без ДР (основная группа) и 30 здоровых лиц (контроль). Проводились оптическая когерентная томография и микропериметрия. **Результаты.** В основной группе выявлены достоверное снижение средней светочувствительности сетчатки и снижение ее светочувствительности в области фовеа и в верхнем, нижнем и височном квадрантах парафовеа. Достоверная разница между группами зарегистрирована и по толщине внутренних слоев сетчатки в височном квадранте парафовеа. Также имела достоверная разница по объему фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки. **Заключение.** Выявлены нейродегенеративные и связанные с ними функциональные изменения сетчатки у пациентов с СД 2 типа без признаков ДР. Нейродегенерация сетчатки служит одной из причин ухудшения зрительных функций у пациентов с СД и может отягощать прогноз заболевания. Оптическая когерентная томография и микропериметрия могут использоваться для ранней диагностики и мониторинга данного процесса.

Ключевые слова: сахарный диабет, ретинопатия, нейродегенерация, оптическая когерентная томография, микропериметрия

Поступила в редакцию 05.03.2020 г. Принята к печати 30.06.2020 г.

Для цитирования: Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:62–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64

Для корреспонденции: Ручкин Михаил Петрович – заочный аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ, заведующий диагностическим отделением ПЦМГ (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е), ORCID: 0000-0002-8966-3120; e-mail: michaelr-n@mail.ru

Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus

М.Р. Ручкин^{1, 2}, Е.Р. Кувшинова¹, Г.А. Федяшев^{1, 2}, Е.В. Маркелова¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorsky Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Objective: To detect early morphological and functional signs of neurodegeneration of the retina in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) without signs of diabetic retinopathy (DR), to determine the presence and nature of the relationship between the studied parameters. **Methods:** The study included 30 patients with type 2 DM without DR (main group) and 30 healthy individuals (control group). Optical coherence tomography and microperimetry were performed. **Results:** In the main group, a significant decrease in the average photosensitivity of the retina and a decrease in its photosensitivity in the fovea and in the upper, lower, and temporal quadrants of parafovea were revealed. A significant difference between the groups was also recorded in the thickness of the inner layers of the retina in the temporal quadrant of parafovea. There was also a significant difference in the volume of focal loss of retinal ganglion cells. **Conclusions:** Neurodegenerative and related functional changes in the retina were revealed in patients with type 2 DM without signs of DR. Retinal neurodegeneration is one of the reasons for the deterioration of visual function in patients with DM and can aggravate the prognosis of the disease. Optical coherence tomography and microperimetry can be used for early diagnosis and monitoring of this process.

Keywords: diabetes mellitus, retinopathy, neurodegeneration, optical coherence tomography, microperimetry

Received: 5 March 2020; Accepted: 30 June 2020

For citation: Ruchkin MP, Kuvshinova ER, Fedyashev GA, Markelova EV. Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:62–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64

Corresponding author: Mikhail P. Ruchkin, MD, postgraduate student, Pacific State Medical University; head of Diagnostic Department, Primorsky Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St., Vladivostok, 690080, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8966-3120; e-mail: michaelr-n@mail.ru

По данным Международной федерации диабета в мире насчитывается 425 тыс. больных сахарным диабетом (СД) [1]. Лица, страдающие этим заболеванием, имеют высокий риск осложнений, снижающих качество жизни. Диабетическая ретинопатия (ДР), приводящая к необратимой потере зрения, считается одним из наиболее тяжелых осложнений СД. Распространенность слепоты среди пациентов с СД в Российской Федерации составляет 90,8 на 10000 [2].

В настоящее время ДР рассматривают не только, как сосудистое проявление СД, но и как нейродегене-

ративное заболевание. При этом дегенерация сетчатки появляется раньше сосудистых изменений, и ее степень в большинстве случаев не зависит от их стадии. Нейрональная патология при ДР в первую очередь характеризуется гибелью ганглиозных клеток, активацией глии, уменьшением толщины сетчатки [3, 4]. Все это усугубляет течение ДР и ухудшает прогноз СД.

Так как нейродегенерация сетчатки сопровождается функциональными и структурными изменениями, в ее диагностике возможно использовать методы, характеризующие указанные параметры [5]. Сюда можно

отнести психофизические и электрофизиологические исследования. Одним из современных психофизических методов считается компьютерная микропериметрия, позволяющая определить чувствительность сетчатки в центральной зоне с одномоментным сопоставлением ее с картиной глазного дна [6]. К преимуществам компьютерной периметрии относится и то, что ее результаты не зависят от движения глазного яблока и четко соответствуют исследуемой области. В настоящее время микропериметрия применяется для оценки функционального состояния сетчатки у пациентов с сопутствующим диабетическим макулярным отеком, однако данные об информативности этого метода в диагностике нейродегенерации сетчатки отсутствуют [7].

В свою очередь оптическая когерентная томография (ОКТ) относится к наиболее информативным методам, позволяющим выявить структурные изменения светочувствительной оболочки глазного яблока [8]. Некоторые авторы, применяя этот метод для обследования пациентов с СД, выявляли уменьшение общей толщины сетчатки, истончение внутренних ядерного и сетчатого слоев и слоя ганглиозных клеток еще до появления клинических признаков ДР [9–11].

Цель исследования – выявить ранние морфофункциональные признаки нейродегенерации сетчатки у пациентов с СД 2 типа без признаков ДР, определить наличие и характер взаимосвязей между изучаемыми параметрами.

мидриаза. Все пациенты давали информированное согласие на участие в обследовании.

Функциональное состояние сетчатки оценивали при помощи компьютерной микропериметрии на аппарате MAIA (CenterVue, Италия). Применяли стратегию 4–2, при которой на макулярную область проецируются 37 стимулов с центром в точке фиксации (у всех пациентов она была фовеальной). Определяли среднюю светочувствительность сетчатки, светочувствительность в зонах фовеа, парафовеа и перифовеа. ОКТ сетчатки осуществлялась с помощью аппарата RTVue-100 (Optovue, США). Карта общей толщины внутренних и наружных слоев составлялась на основании протокола Retina Map при исследовании девяти зон: фовеа (диаметр 1 мм), парафовеа (диаметр 3 мм), перифовеа (диаметр 5 мм). Пара- и перифовеа делились на четыре квадранта: верхний, нижний, носовой и височный. Также при помощи протокола GCC определяли толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки, объем их фокальных и глобальных потерь.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены как средняя арифметическая величина и ее стандартное отклонение ($M \pm s$). Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществлялось с использованием U-критерия Манна–Уитни, для корреляционного анализа применяли ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Материал и методы

Обследованы 30 пациентов с СД 2 типа, обратившихся в диагностическое отделение ПЦМГ, при осмотре которых не было выявлено клинических признаков ДР (основная группа) и 30 практически здоровых лиц (контроль). Представители основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту: по 10 мужчин и 20 женщин в каждой группе, средний возраст в основной и контрольной группах – 63,5 и 60,3 года, соответственно. Все пациенты основной группы принимали пероральные сахароснижающие препараты, средний «стаж» СД составил 7,7 года, уровень гликированного гемоглобина в среднем равнялся 7,7%. Критерии исключения: ДР, глаукома, заболевания макулярной области и зрительного нерва, непрозрачность оптических сред глаза. Во всех случаях проводились визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия в условиях медикаментозного

Результаты исследования

Показатели средней световой чувствительности сетчатки у представителей основной и контрольной групп были в пределах значений, допустимых при нормальной функции органа зрения. Однако у пациентов с СД 2 типа общая светочувствительность была достоверно ниже. Также достоверная разница в светочувствительности определялась в области фовеа и в верхнем, нижнем и височном квадрантах парафовеа (табл.).

По результатам ОКТ достоверная разница в общей толщине сетчатки между основной и контрольной группами отсутствовала. Различия зарегистрировано только по толщине внутренних слоев сетчатки в височном квадранте парафовеа: $120,0 \pm 11,43$ и $130,1 \pm 12,85$ мкм, соответственно ($p=0,02$). Также отсутствовала достоверная разница в толщине комплекса ганглиозных клеток и объеме их глобальных потерь, однако по объему фокальных потерь она регистрировалась: 1,65 и 0,42 %

Таблица

Светочувствительность различных зон сетчатки у пациентов с СД 2 типа

Группа	Светочувствительность зон сетчатки ($M \pm s$), дБ									
	Общая	Фовеа	Парафовеа				Перифовеа			
			висок	нос	верх	низ	висок	нос	верх	низ
Основная	$25,15 \pm 1,18^a$	$25,25 \pm 1,03^b$	$24,75 \pm 1,16^b$	$25,50 \pm 2,13$	$24,87 \pm 0,83^r$	$24,25 \pm 1,58^a$	$24,50 \pm 1,58$	$24,51 \pm 1,61$	$24,25 \pm 2,43$	$24,50 \pm 1,69$
Контроль	$27,31 \pm 1,07$	$27,90 \pm 1,28$	$27,40 \pm 1,77$	$27,20 \pm 1,39$	$27,40 \pm 1,34$	$27,20 \pm 1,39$	$26,50 \pm 1,77$	$26,60 \pm 1,89$	$26,20 \pm 1,61$	$25,90 \pm 1,19$

Разница с контролем по U-критерию Манна–Уитни статистически значима: ^a $p=0,01$, ^b $p=0,01$, ^r $p=0,03$, ^r $p=0,01$, ^a $p=0,02$.

в основной и контрольной группах, соответственно ($p=0,01$). Выявлена отрицательная корреляция между средней светочувствительностью сетчатки и объемом фокальных потерь ганглиозных клеток ($r=-0,539$, $p=0,01$), также определялась положительная корреляция между общей толщиной сетчатки параfoвеа в височном и носовом квадрантах и ее светочувствительностью в этих локациях ($r=0,58$, $p=0,01$). Необходимо отметить, что корреляций между полом, возрастом, длительностью анамнеза СД, уровнем гликированного гемоглобина и результатами морфофункционального обследования сетчатки обнаружено не было.

Обсуждение полученных данных

Выявленные на нашем материале структурные и функциональные изменения сетчатки у пациентов с СД 2 типа говорят о начале ее нейродегенерации еще до появления клинических признаков ДР. Результаты ОКТ свидетельствуют о значимом увеличении фокальных потерь ганглиозных клеток у пациентов основной группы, что совпадает с данными, полученными другими авторами, и подтверждает гипотезу о том, что при СД процессы нейродегенерации сетчатки начинаются с апоптоза ганглиозных клеток [11–12]. Однако, в отличие от других исследований, в нашем не выявлено значимого уменьшения общей толщины сетчатки, и только толщина внутренних слоев параfoвеа у пациентов с СД оказалась достоверно меньше. Этот факт можно объяснить тем, что в настоящем исследовании регистрировались только начальные признаки нейродегенерации, и при дальнейшем наблюдении можно будет обнаружить и более распространенные изменения [9–11]. Следует также заметить, что в аналогичные работы часто включались пациенты с СД 1 типа и пациенты, получавшие инсулин, что могло отражаться на их результатах.

По данным микропериметрии можно заключить, что у лиц с СД 2 типа еще до появления клинических признаков ДР достоверно снижается светочувствительность сетчатки в макулярной области. Наши результаты соответствуют выводам, полученным в аналогичных исследованиях [9, 13], но на собственном материале впервые показана взаимосвязь структурных изменений сетчатки, выявленных при ОКТ, с функциональными изменениями, определенными с помощью микропериметрии. Так, повышение объема фокальных потерь ганглиозных клеток коррелирует со снижением общей световой чувствительности сетчатки в макулярной области. Можно сделать вывод, что процесс нейродегенерации сетчатки начинается с апоптоза ганглиозных клеток и ведет к функциональным изменениям, которые регистрируются при микропериметрии и могут быть использованы для мониторинга за нейродегенеративными процессами в сетчатке у пациентов с СД.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 2017*. URL: <https://diabetesatlas.org> (Accessed July 10, 2019).
2. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бессмертная Е.Г., Толкачева А.А. и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016). *Сахарный диабет*. 2018;21(4):230–40. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):230–40 (In Russ).]
3. Kadlubowska J, Malaguarnera L, Waz P, Zorena K. Neurodegeneration and neuroinflammation in diabetic retinopathy: potential approaches to delay neuronal loss. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):831–9.
4. Simo R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902–12.
5. Овсепян Т.Р., Казарян А.А., Шишкин М.М. Ранние морфологические и нейрофункциональные изменения сетчатки при сахарном диабете. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;4:83–7. [Hovsepyan TR, Kazaryan AA, Shishkin MM. Early morphological and neurofunctional retinal changes in diabetes mellitus. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;4:83–7 (In Russ).]
6. Hirooka K, Misaki K, Nitta E, Ukegawa K, Sato S, Tsujikawa A. Comparison of macular integrity assessment (MAIA), MP-3, and the Humphrey field analyzer in the evaluation of the relationship between the structure and function of the macula. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151000. doi: 10.1371/journal.pone.0151000
7. Зайнуллин Р.М., Файзрахманов Р.Р., Гилязова И.И. Морфо-функциональная характеристика центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Вестник ОГУ*. 2015;12:76–9. [Zainullin RM, Faizrahmanov RR, Gilyazova II. Morpho-functional characteristics of macula in patients with diabetic macula edema. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2015;12:76–9 (In Russ).]
8. Бойко Э.В., Анисимов А.А., Чурашов С.В., Ян А.В., Бареева Р.С. Современные возможности визуализации витреоретинальных структур: проблемы и перспективы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;3:5–11. [Boyko EV, Anisimov AA, Churasov SV, Yan AV, Bareeva RS. Current possibilities of vitreoretinal structure imaging: challenges and perspectives. *Pacific Medical Journal*. 2016;3:5–11 (In Russ).]
9. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А. Нейродегенеративные изменения сетчатки у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник офтальмологии*. 2019;5:31–7. [Kulybyshova VS, Ronzina IA, Gamidov AA. Neurodegenerative changes of the retina in patients with diabetes. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;5:31–7 (In Russ).]
10. Shawky SS, Elagouz MH, Ismail AM, Elhawary AM. Macular thickness in healthy controls and diabetics without diabetic macular edema. *Egypt Retina J*. 2018;5:1–5.
11. Srinivasan S, Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Russel AW, Malik AR, Efron N. Corneal and retinal neuronal degeneration in early stages of diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:6365–73.
12. Hegazy AI, Zedan RH, Macky TA, Esmat SM. Retinal ganglion cell complex changes using spectral domain optical coherence tomography in diabetic patients without retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(3):427–33.
13. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Комаров А.В. Микропериметрия при сахарном диабете 1-го типа. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013;2:32–37. [Moshetova LK, Arzhimatova GS, Komarov AV. Microperimetry in type 1 diabetes mellitus. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2013;2:32–7 (In Russ).]

УДК 617.51-001:616.831-001: 577.112.6/.121

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-65-67

Уровень окислительного стресса в ткани мозга крыс после черепно-мозговой травмы при введении синтетических регуляторных пептидов

А.А. Колесникова, М.Ю. Флейшман, Н.Ю. Якушева, Е.В. Слободенюк, И.В. Толстенюк

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель – сравнительная оценка влияния регуляторных пептидов на перекисное окисление липидов в ткани мозга после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). **Материал и методы.** Половозрелые крысы-самцы Вистар были разделены на три группы: первая в течение пяти дней после экспериментальной ЧМТ получала по 0,1 мг/кг раствора пептида «Селанк» (Thy-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), вторая – по 0,1 мг/кг пептида AGAPGP (Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro), третья (контроль) – 0,9% раствор натрия хлорида. Препараты вводились абдоминально. **Результаты.** По данным хемилюминесценции в биоматериале, взятом от крыс первой группы, показатели окислительного стресса были менее выражены. **Заключение.** Препарат «Селанк» оказывает более убедительное антиоксидантное действие на ткани мозга после ЧМТ по сравнению с пептидом AGAPGP.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, окислительный стресс, хемилюминесценция, селанк, AGAPGP

Поступила в редакцию 16.06.2020 г. Принята к печати 29.06.2020 г.

Для цитирования: Колесникова А.А., Флейшман М.Ю., Якушева Н.Ю., Слободенюк Е.В., Толстенюк И.В. Уровень окислительного стресса в ткани мозга крыс после черепно-мозговой травмы при введении синтетических регуляторных пептидов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:65–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-65-67

Для корреспонденции: Колесникова Анна Александровна – старший преподаватель кафедры фармации и фармакологии ДВГМУ (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35), ORCID: 0000-0002-0783-9293; e-mail: anna-kostina-88@mail.ru

The level of oxidative stress in rat brain tissue after a brain trauma injury with introduction of synthetic regulatory peptides

A.A. Kolesnikova, M.Yu. Fleishman, N.Yu. Yakusheva, E.V. Slobodenyuk, I.V. Tolstenok

Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Objective: Comparative evaluation of the effect of regulatory peptides on lipid peroxidation in brain tissue after traumatic brain injury (TBI). **Methods:** Reproductive Wistar male rats were divided into 3 groups: the first group received 0.1 mg/kg of "Selang" peptide solution (Thy-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) within 5 days after the experimental traumatic brain injury, the second group received 0.1 mg/kg AGAPGP peptide (Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro), the third (control) – 0.9% sodium chloride solution. Drugs were administered retroperitoneally. **Results:** According to chemiluminescence in the biomaterial taken from rats of the first group, indicators of oxidative stress were less pronounced. **Conclusions:** The Selang has a more pronounced antioxidant effect on brain tissue after traumatic brain injury compared with the AGAPGP peptide.

Keywords: traumatic brain injury, oxidative stress, chemoluminescence, Selang, AGAPGP

Received: 16 June 2020; Accepted: 29 June 2020

For citation: Kolesnikova AA, Fleishman MYu, Yakusheva NYu, Slobodenyuk EV, Tolstenok IV. The level of oxidative stress in rat brain tissue after a brain trauma injury with introduction of synthetic regulatory peptides. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:65–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-65-67

Corresponding author: Anna A. Kolesnikova, MD, senior lecturer, Department of Pharmacy and Pharmacology, Far-Eastern State Medical University (35 Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0783-9293; e-mail: anna-kostina-88@mail.ru

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – частая причина отдаленных негативных изменений в центральной нервной системе, иногда приводящих к инвалидности [1]. Поиск препаратов, позволяющих снизить риск нежелательных последствий ЧМТ остается актуальной задачей [2]. Известно, что ткани мозга сильно подвержены окислительному стрессу [3]. Регуляторные пептиды – соединения с многоплановой биологической активностью, в том числе хорошо зарекомендовавшие себя при борьбе со стрессом различного происхождения. В связи с тем, что постоянно синтезируются новые соединения из этой группы, актуально их сравнение с уже имеющимися и зарегистрированными в качестве

лекарственных средств аналогами. Цель работы – сравнительная оценка влияния на окислительный статус ткани мозга после ЧМТ официального препарата «Селанк» (Thy-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и вновь синтезированного пептида AGAPGP (Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro).

Материал и методы

Эксперимент выполнен на половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Все животные были подвергнуты моделированной ЧМТ легкой степени тяжести. Использована модель «ЧМТ в результате падения груза».

Травма наносилась путем свободного падения груза на голову, высота падения рассчитывалась в зависимости от веса животного. При данной модели травмы выявляются различные повреждения мозга – от сотрясения до очаговых ушибов, сопровождающиеся вторичной гибелью нервных клеток на отдалении. В данной ситуации регистрируются нарушения когнитивной и двигательной функций.

Были сформированы три группы животных:

1-я группа (6 крыс) – введение пептида «Селанк» в забрюшинное пространство (0,1 мг/кг) в течение пяти дней после ЧМТ.

2-я группа (6 крыс) – введение пептида AGAPGP в забрюшинное пространство (0,1 мг/кг) в течение пяти дней после ЧМТ.

3-я группа (6 крыс) – введение эквивалентного количества 0,9 % раствора натрия хлорида по аналогичной схеме (контроль).

Пептиды были синтезированы в Институте молекулярной генетики РАН и предоставлены академиком Н.Ф. Мясоедовым. Дизайн исследования спланирован в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). При содержании крыс и выведении их из эксперимента руководствовались ст. 11 федерального закона от 27.12.2018 г. № 498-ФЗ «Защита животных от жестокого обращения». Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике Дальневосточного государственного медицинского университета (протокол № 3 от 16.06.2020 г.). Все животные содержались в условиях вивария ДВГМУ, корм и воду получали *ad libitum*. Эвтаназию крыс проводили в возрасте более 90 суток путем декапитации.

Активность свободно-радикального окисления исследовали в свежеприготовленных срезах коры больших полушарий методом хемилюминесценции на спектрометре LS 50B (PerkinElmer, США) по апробированным методикам [4, 5]. Регистрировали параметры спонтанного и активированного свечения: светосумму за минуту спонтанной люминесценции, максимум амплитуды быстрой вспышки Fe^{2+} -индуцированного свечения, светосумму за две минуты Fe^{2+} -индуцированного свечения, светосумму за минуту люцигенин-зависимого свечения, максимум амплитуды H_2O_2 -индуцированного люминол-зависимого свечения и светосумму за две минуты H_2O_2 -индуцированного люминол-зависимого свечения. Интенсивность хемилюминесценции, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на один грамм ткани и выражали в относительных единицах. Нормальность выборок определяли согласно критерию Манна–Уитни, так как $5 \leq n \leq 50$. Результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента в программе Statistica 6. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Таблица

Показатели хемилюминесценции тканей мозга крыс на фоне введения регуляторных пептидов после ЧМТ ($M \pm m$)

Показатель ^a	1-я группа	2-я группа	3-я группа
S_{sp}	0,02±0,005	0,15±0,03 ^b	0,08±0,04
h	0,07±0,010	0,20±0,03 ^b	0,10±0,06
S_{ind1}	0,05±0,020	0,30±0,08 ^b	0,20±0,08
S_{luc}	0,03±0,010	0,20±0,03 ^b	0,10±0,05
H	0,40±0,100	0,30±0,007	0,30±0,05
S_{ind2}	0,10±0,040	0,30±0,06 ^b	0,20±0,10

^a S_{sp} – светосумма за минуту спонтанной люминесценции, h – максимум амплитуды быстрой вспышки Fe^{2+} -индуцированного свечения, S_{ind1} – светосумма за две минуты Fe^{2+} -индуцированного свечения, S_{luc} – светосумма за минуту люцигенин-зависимого свечения, H – максимум амплитуды H_2O_2 -индуцированного люминол-зависимого свечения, S_{ind2} – светосумма за две минуты H_2O_2 -индуцированного люминол-зависимого свечения.

^b Разница с 1-й группой статистически значима.

Результаты исследования

Оценка параметров хемилюминесценции свидетельствовала в пользу более выраженного окислительного стресса во второй группе по сравнению с первой: в 6,2 раза была повышена продукция свободных радикалов (оценка по светосумме за минуту спонтанной люминесценции), в 3,1 раза оказалось выше содержание в ткани мозга гидроперекисей липидов (оценка максимума амплитуды быстрой вспышки Fe^{2+} -индуцированного свечения), в 7 раз увеличилась скорость образования перекисных радикалов (оценка по светосумме за две минуты Fe^{2+} -индуцированного свечения), в 5,7 раза – интенсивность продукции гидроксил-радикалов (оценка по светосумме за минуту люцигенин-зависимого свечения). В то же время интенсивность антиоксидантной и антирадикальной защиты существенно снизилась: светосумма за две минуты H_2O_2 -индуцированного люминол-зависимого свечения была в 2,9 раза больше, чем у животных, получавших «Селанк». Достоверных различий с группой контроля зафиксировано не было (таб.).

Обсуждение полученных данных

Различий в показателях хемилюминесценции тканей животных, получавших пролинсодержащие пептиды по сравнению с значениями хемилюминесценции ткани мозга крыс, получавших 0,9 % раствор натрия хлорида выявлено не было.

В ранее проведенных в Центральной научно-исследовательской лаборатории исследованиях показано положительное влияние на ткани мозга введения «Селанка» в дозе 0,1 мг/кг после ЧМТ [2]. В то же время при сравнении параметров хемилюминесценции тканей мозга крыс первой и второй экспериментальных групп по ряду показателей отмечены достоверные различия. Возможно, это связано с повышенной продукцией оксида азота у крыс из первой

группы. Рост генерации оксида азота может вызывать нейротоксичность. Известно, что этот оксид может образовываться из аргинина, и можно предположить, что более короткий пептид во внутренней среде организма, будучи менее стабильным, становится источником аргинина – токсичного соединения [2]. Подобный эффект был зафиксирован в других работах, где исследовались пептиды с аргинином в качестве концевой аминокислоты [6].

Заключение

По результатам эксперимента можно сделать вывод, что после ЧМТ препарат «Селанк» оказывает более выраженное корректирующее влияние на перекисное окисление липидов в ткани больших полушарий мозга крыс линии Вистар, чем пептид AGAPGR. У животных, получавших «Селанк» в дозе 0,1 мг/кг в течение пяти дней после травмы, показатели выраженности окислительного стресса были достоверно ниже, а уровень антиоксидантной и антирадикальной защиты – выше. Согласно полученным данным «Селанк» лучше корректирует негативные последствия травмы ткани головного мозга.

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

Источник финансирования: научное исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания по теме «Участие регуляторных пептидов гликолинового ряда в поддержании тканевого гомеостаза в физиологических условиях и при развитии патологии».

Информация об участии авторов:

Концепция и дизайн исследования – МЮФ, ААК

Сбор и обработка материала – ААК, НЮЯ

Статистическая обработка – ИВТ, ЕВС

Написание текста – ААК, МЮФ

Редактирование – ААК, МЮФ

Литература / References

1. Khalili H, Niakan A, Ghaffarpasand F. Effects of celebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;152:34–8.
2. Флейшман М.Ю., Толстянок И.В., Иннокентьев А.А. Влияние пептида «Селанк» на уровень окислительного стресса в головном мозге и тонкой кишке белых крыс на модели черепно-мозговой травмы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;(39)2:46–51. [Fleishman MYu, Tolstenok IV, Innokent'ev AA. Effects of peptide Selank on oxidative stress in the brain and thin intestine of white rats on experimental model of traumatic brain injury. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;(32)2:46–51 (In Russ).]
3. Lvovskaya EI, Derginskyi NV, Sadova VA, Symnaya DB. Prognostic value of the parameters of free radical oxidation in traumatic brain injury. *Biomed Khim.* 2016;62(1):107–11.
4. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободно-радикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2011;4:95–9. [Lebed'ko OA, Ryzhavskii BYa, Zadvornaya OV. Free radical status of albino rats and its modification by exogenous testosterone's derivatives. *Far Eastern Medical Journal.* 2011;4:95–9 (In Russ).]
5. Lebed'ko OA, Ryzhavskii BYa, Demidova OV. Effect of antioxidant echinochrome A on Bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(3):351–4.
6. Fleishman MYu, Tolstenok IV, Lebed'ko OA, Andreeva LA, Myasoedov NF, Timoshin SS. Effects of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in mouse gastric mucosa under physiological conditions and during therapy with oral non-steroid anti-inflammatory drugs. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(4):502–4.

УДК 616.697-02: 616.69-008.6-074

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71

C-реактивный белок и прокальцитонин биологических жидкостей у мужчин с нормальной и сниженной фертильностью

Д.Ю. Соснин¹, К.Р. Галькович², А.В. Кривцов³¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;² ООО «МедГарант», Пермь, Россия; ³ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

Цель: сравнительный анализ содержания C-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и семенной плазме здоровых мужчин и мужчин со снижением концентрации сперматозоидов. **Материал и методы.** Обследованы 73 мужчины репродуктивного возраста. Основная группа – 36 человек со сниженной фертильностью спермы, группа сравнения (контроль) – 37 мужчин с нормальными показателями состава эякулята. Концентрации СРБ и ПКТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Различия в уровнях СРБ между сывороткой крови и семенной плазмой в основной группе и контроле оказались статистически значимы в обеих группах. Корреляция между этими показателями отсутствовала. В семенной плазме содержание ПКТ было почти в десять раз больше, чем в сыворотке крови. У основной группы в эякуляте оно было значимо выше, чем в группе сравнения. Концентрация СРБ и ПКТ в семенной плазме не коррелировала ни с объемом эякулята, ни с концентрацией или количеством в нем сперматозоидов. **Заключение.** Уровни СРБ и ПКТ в семенной плазме могут свидетельствовать состоянии фертильности эякулята.

Ключевые слова: C-реактивный белок, прокальцитонин, семенная плазма, сыворотка крови, мужское бесплодие

Поступила в редакцию 28.02.2020 г. Принята к печати 13.07.2020 г.

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. C-реактивный белок и прокальцитонин биологических жидкостей у мужчин с нормальной и сниженной фертильностью. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), ORCID: 0000-0002-1232-8826; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

C-reactive protein and procalcitonin in biological liquids in men with normal and reduced fertility

D.Yu. Sosnin¹, K.R. Galkovich², A.V. Krivtsov³¹ E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ² Ltd Company “MedGarant”, Perm, Russia; ³ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management, Perm, Russia

Objective: A comparative analysis of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin concentration in blood serum and seminal plasma of healthy men and men with reduced concentration of sperm cells. **Methods:** 73 fertile men were examined. The experimental group included 36 patients with a reduced fertility; the comparison group (control) included 37 men with normal indicators of ejaculate composition. The concentrations of CRP and procalcitonin were determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** Differences in level of CRP between blood serum and seminal plasma in experimental and control groups occurred to be statistically significant in both groups. There was no correlation between these parameters. The concentration of procalcitonin was almost ten times higher in the seminal plasma than in the blood serum. In the experimental group, it was significantly higher in ejaculate than in the comparison group. The concentration of CRP and procalcitonin did not correlate neither with the ejaculate volume nor with concentration or amount of sperm cells in it. **Conclusions:** The levels of CRP and procalcitonin in seminal plasma can indicate the fertility status of the ejaculate.

Keywords: C-reactive protein, procalcitonin, seminal plasma, blood serum, male infertility

Received: 22 February 2020; Accepted: 13 July 2020

For citation: Sosnin DYu, Galkovich KR, Krivtsov AV. C-reactive protein and procalcitonin in biological liquids in men with normal and reduced fertility. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71

Corresponding author: Dmitriy Yu. Sosnin, MD, PhD, professor, E.A. Vagner Perm State Medical University (26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1232-8826; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

В комплексном лечении бесплодного брака важную роль играет коррекция мужского бесплодия [1]. Наиболее актуальным здесь считается раннее выявление нарушений фертильности, в частности, патологии спермы [2]. К перспективным направлениям диагностики в этом плане относится изучение компонентов

семенной плазмы для поиска значимых маркеров нарушений репродуктивной функции, в первую очередь – расстройств сперматогенеза. При различных формах мужского бесплодия определенный интерес представляет изучение факторов гуморального иммунитета и содержания различных белков в сперме [3, 4].

В клинической практике С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) определяются в крови при воспалительных заболеваниях [5, 6]. Уровень СРБ характеризует интенсивность воспалительного процесса, а концентрация ПКТ отражает преимущественно тяжесть системной воспалительной реакции бактериального генеза. Определение концентрации указанных белков возможно и в биологических жидкостях: моче, желчи, ликворе, слезе, экссудатах и в других материалах [7, 8]. Однако в литературе встречается лишь ограниченное количество публикаций, посвященных исследованию СРБ и ПКТ в эякуляте [9–12].

Цель исследования: сравнительный анализ содержания СРБ и ПКТ в сыворотке крови и семенной плазме здоровых мужчин и мужчин со снижением концентрации сперматозоидов.

Материал и методы

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль» с соблюдением принципов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ, и одобренное этическим комитетом ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. В исследование были включены 73 мужчины репродуктивного возраста (в среднем – 35,3 года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех пациентов отсутствовали жалобы на состояние здоровья и не было отклонений в общих анализах крови и мочи. Исследование эякулята выполняли в соответствии с рекомендациями ВОЗ с использованием анализатора MES SQA-V (MES, Израиль). Микроскопию мазков эякулята осуществляли после окраски по Май-Грюнвальду–Гимза при 1000-кратном увеличении. Семенную плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 об./мин. в течение 20 мин. Концентрацию СРБ и ПКТ в ней определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (А-9002) и «ПКТ-ИФА-БЕСТ» (А-9004) компании «Вектор-Бест» (Россия). Правильность вычисления концентраций контролировали по внутренним стандартам, значения которых укладывались в диапазон, приведенный в инструкциях к тест-системам.

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы обследованные были разделены на две группы, значимо различавшиеся по объему и концентрации сперматозоидов. В основную (первую) группу вошли 36 мужчин со сниженной фертильностью спермы, а в группу сравнения (вторую) – 37 мужчин с нормальными характеристиками эякулята.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива рассчитывали среднюю арифметическую, стандартное отклонение, а также медиану и интерквартильный диапазон (25–75-й процентиля). Распределение данных внутри выборки оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, и на основании полученных результатов для дальнейшей обработки использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна–Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

Результаты исследования

По всем характеристикам эякулята группы наблюдения продемонстрировали статистически значимые различия (табл. 1). ПКТ и СРБ были обнаружены во всех образцах сыворотки крови и семенной плазмы. Концентрация СРБ определялась только при использовании иммуноферментного анализа и суперчувствительных тест-систем (предел чувствительности 0,05 мг/л). Медиана концентрации этого белка в крови в два раза превышала медиану его концентрации в семенной плазме (табл. 2). Прослеживалась тенденция к более низким концентрациям СРБ в сыворотке крови и семенной плазме, но различия между группами по этому показателю оказались недостоверными (рис.). Заметная корреляция между уровнем СРБ в эякуляте и в сыворотке крови отсутствовала ($R=0,409259$),

Таблица 1

Характеристика эякулята пациентов групп исследования

Показатель ^а		1-я группа	2-я группа	p ^б
Объем эякулята, мл	M±s	4,6±1,6	3,3±0,7	0,018283
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	4,4 (3,2–6,2)	3,2 (2,7–3,7)	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	M±s	9,9±3,8	95,7±35,9	<0,000001
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	10,4 (2,3–14,5)	83,4 (69,1–105,5)	
Кол-во сперматозоидов, млн	M±s	47,1±28,2	321,1±139,6	<0,000001
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	42,4 (20,1–49,4)	279 (236,5–390,4)	

^а M±s – среднее и стандартное отклонение, Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и интерквартильный диапазон.

^б Значимость различий между группами по критерию Манна–Уитни.

Содержание СРБ в биологических жидкостях

Биологическая жидкость ^а		Содержание СРБ, мг/л		p ^б
		1-я группа	2-я группа	
Семенная плазма	M±s	1,167±0,792	0,921±0,649	0,399998
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	1,102 (0,556–1,819)	0,766 (0,641–1,188)	
	min–max	0,011–2,700	0,025–2,531	
Сыворотка крови	M±s	2,103±0,846	1,771±0,761	0,261792
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	2,226 (1,271–2,954)	1,789 (1,355–2,381)	
	min–max	0,750–3,190	0,450–2,865	
p ^в		0,001177	0,002264	

^а M±s – среднее и стандартное отклонение, Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и интерквартильный диапазон, min–max – минимум–максимум.

^б Значимость различий между группами по критерию Манна–Уитни.

^в Значимость различия по содержанию СРБ между биологическими жидкостями в группе по критерию Вилкоксона.

Таблица 2

зависимость описывалась уравнением линейной регрессии:

$$\text{СРБ}_{\text{эяк.}} = 0,4022 + 0,3444 \times \text{СРБ}_{\text{кр.}}$$

где СРБ_{эяк.} – уровень СРБ в семенной плазме, а СРБ_{кр.} – уровень СРБ в сыворотке крови.

Уровень СРБ в семенной плазме не коррелировал ни с объемом эякулята ($R_1=0,295608$ и $R_2=-0,106242$), ни с концентрацией сперматозоидов ($R_1=0,202375$ и $R_2=0,075980$), ни с общим количеством сперматозоидов в эякуляте ($R_1=0,308566$ и $R_2=-0,095588$ в 1-й и 2-й группах, соответственно). Однако для концентраций ПКТ были установлены статистически значимые межгрупповые различия. В целом результаты исследования ПКТ в образцах семенной плазмы и сыворотки крови совпали с результатами, опубликованными нами ранее [10, 13].

В семенной плазме у всех обследованных содержание ПКТ было выше, чем в сыворотке крови более чем в десять раз. При оценке корреляции уровня ПКТ между семенной плазмой и сывороткой крови у всех 73 пациентов достоверных закономерностей не обнаружено. Коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,23$ и характеризовался низкой степенью достоверности ($p=0,0247$). У обследованных основной группы медиана концентрации ПКТ в семенной плазме была в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения (табл. 3).

Но этот показатель не коррелировал ни с объемом, ни с концентрацией или с общим количеством сперматозоидов в эякуляте.

Таблица 3

Содержание ПКТ в биологических жидкостях

Биологическая жидкость ^а		Содержание ПКТ, нг/мл		p ^б
		1-я группа	2-я группа	
Семенная плазма	M±s	0,435±0,348	0,239±0,029	0,011
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	0,317 (0,182–0,746)	0,224 (0,063–0,275)	
	min–max	0,044–1,316	0,002–0,801	
Сыворотка крови	M±s	0,036±0,024	0,038±0,029	>0,05
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	0,032 (0,015–0,053)	0,032 (0,017–0,058)	
	min–max	0,002–0,103	0,003–0,107	
p ^в		<0,000001	<0,000001	

^а M±s – среднее и стандартное отклонение, Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и интерквартильный диапазон, min–max – минимум–максимум.

^б Значимость различий между группами по критерию Манна–Уитни.

^в Значимость различия по содержанию ПКТ между биологическими жидкостями в группе по критерию Вилкоксона.

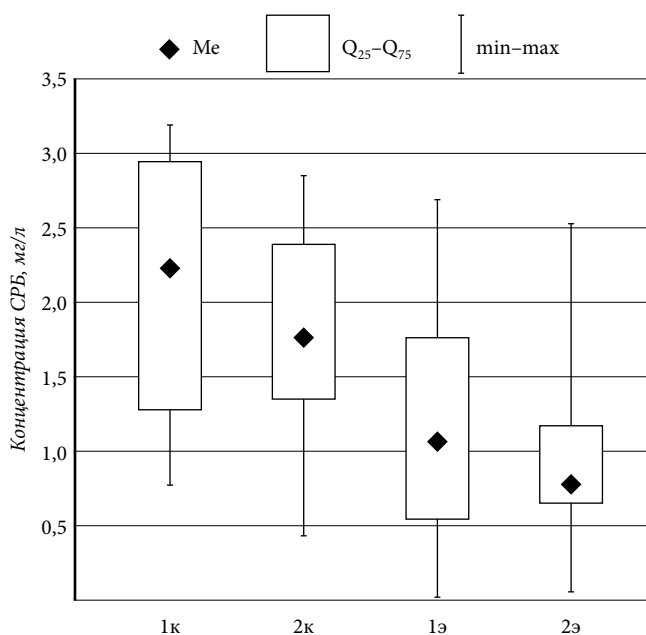


Рис. Концентрация СРБ в крови и в эякуляте обследованных: 1 – основная группа, 2 – группа сравнения; к – сыворотка крови, э – семенная плазма эякулята.

Обсуждение полученных данных

Известно, что протеом семенной жидкости существенно отличается от белкового спектра крови, как в качественном, так и в количественном отношении [14]. Сравнительный анализ содержания белков в семенной плазме и сыворотке крови продемонстрировал отчетливые различия. Концентрация ПКТ в семенной плазме статистически значимо превышала таковую в сыворотке крови. Это подтверждают данные, полученные ранее [10, 13], и гипотезу о локальной продукции ПКТ железами мужской репродуктивной системы. В отличие от ПКТ уровень СРБ в семенной плазме оказался ниже, чем в сыворотке крови, что указывает на малую вероятность его локальной продукции. Выявленное отсутствие различий уровней СРБ в фертильном и субфертильном образцах эякулята соответствует данным литературы [9, 15].

Учитывая, что содержание СРБ плохо коррелирует с клеточными показателями спермы, характеризующими ее фертильность, и значительно ниже концентрации СРБ в сыворотке крови, наиболее вероятным механизмом появления этого белка в эякуляте следует считать его пассивное проникновение из плазмы крови в составе секрета предстательной железы, семенных пузырьков и других органов мужского репродуктивного тракта. Тенденция к увеличению концентрации СРБ в сыворотке крови у субфертильных мужчин может указывать на хроническое воспаление в органах мужской репродуктивной системы (что совпадает с выводами Е.А. Литвинца и А. Кабиру [11]). Возможно, что воспалительный процесс здесь не только сопровождается снижением фертильности эякулята, но и обуславливает увеличение проницаемости гистогематических барьеров. Последнее может способствовать проникновению ряда белков плазмы крови в эякулят и увеличению их концентрации в этой биологической жидкости. Однако в исследованиях вышеупомянутых авторов представлены данные о значительно более высоком содержании СРБ в эякуляте – $64,32 \pm 4,46$ мг/л. По нашему мнению, причиной столь выраженных различий служит использование различных методов. Мы применяли твердофазный иммуноферментный анализ, в то время как Е.А. Литвинец и А. Кабиру – полуколичественную методику, основанную на агглютинации латексного диагностического материала. Необходимо учитывать, что этот анализ может сопровождаться неспецифической агглютинацией, особенно при исследовании биологических объектов с повышенным содержанием слизи.

Таким образом, результаты исследования СРБ и ПКТ в семенной плазме могут указывать на нарушение фертильности эякулята. Повышенную концентрацию указанных белков, традиционно относимых к сывороточным маркерам острой воспалительной реакции, при анализе эякулята следует рассматривать как свидетельство снижения фертильности. Требуются дополнительные исследования, выявляющие источник этих белков в семенной жидкости мужчин, что позволит более точно установить их клинико-диагностическое значение, а также возможную роль в репродуктивных процессах.

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

Источник финансирования: исследование выполнено на средства гранта Федерации лабораторной медицины (ФЛМ) по договору о предоставлении гранта от 11.12.2019 г. (протокол президиума ФЛМ от 25.06.2019 г.).

Литература / References

1. Бесплодный брак: версии и контраверсии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Radzinskij VE, ed. *Besplodnyy brak: Versii i kontraversii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ).]

2. Laqqan M, Ahmed I, Yasin M, Hammadeh M.E, Maged Y. Influence of variation in global sperm DNA methylation level on the expression level of protamine genes and human semen parameters. *Andrologia*. 2019;24:e13484. doi: 10.1111/and.13484
3. Gholami D, Salman Yazdi R, Jami MS, Ghasemi S, Ali Sadighi Gilani M, Sadeghinia S, Teimori H. The expression of cysteine-rich secretory protein 2 (CRISP2) and miR-582-5p in seminal plasma fluid and spermatozoa of infertile men. *Gene*. 2019;25:144261. doi: 10.1016/j.gene.2019.144261
4. Rahimizadeh P, Topraggaleh TR, Nasr-Esfahani MH, Ziarati N, Mirshahvaladi S, Esmaili V, et al. The alteration of PLC ζ protein expression in unexplained infertile and asthenozoospermic patients: A potential effect on sperm fertilization ability. *Mol Reprod Dev*. 2020;87(1):115–23.
5. Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Дутова А.А. Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена С-реактивного белка у женщин с ишемической болезнью сердца и постменопаузальным остеопорозом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4:65–8. [Tsarenok SYu, Gorbunov VV, Dutova AA. The frequency of alleles and genotypes of polymorphism of C-reactive protein gene in women with ischemic heart disease and postmenopausal osteoporosis. *Pacific Medical Journal*. 2017;4:65–8 (In Russ).]
6. Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-reactive protein, and neutrophil ratio contribute to the diagnosis and prognosis of severe. Acute pancreatitis. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2177–86.
7. Selvaraju V, Babu JR, Geetha T. Association of salivary C-reactive protein with the obesity measures and markers in children. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1239–47.
8. Slavakis A, Papadimas J. Procalcitonin: Does it play a role in malt reproduction? *Fertil Steril*. 2000;74(6):1227–8.
9. Autilio C, Morelli R, Milardi D, Grande G, Marana R, Pontecorvi A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a putative marker of male accessory gland inflammation. *Andrology*. 2015;3(6):1054–61.
10. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненасьева О.Ю., Кривцов А.В., Каримова Н.В., Поздин Н.В. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооастеноспермией. *Урология*. 2017;1:61–5. [Sosnin DYu, Zubareva NA, Nenasheva OYu, Krivtsov AV, Karimova NV, Pozdin NV. Ejaculate and serum procalcitonin levels in healthy men and men with oligoasthenozoospermia. *Urologiya*. 2017;1:61–5 (In Russ).]
11. Литвинец Е.А., Кабиру А. Исследование уровня С-реактивного белка у больных хроническим бактериальным простатитом. *Здоровье мужчины*. 2018;1:85–7. [Litvinets YeA, Kabiru A. Research of the level of the C-reactive protein in patients with chronic bacterial prostatitis and its diagnostical value. *Health of Man*. 2018;1:85–7 (In Russ).]
12. Alizadeh F, Javadi M, Karami AA, Gholaminejad F, Kavianpour M, Haghighian HK. Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial. *Phytother Res*. 2018;32(3):514–21.
13. Галькович К.Р. Соснин Д.Ю., Ненасьева О.Ю., Кривцов А.В. Прокальцитонин эякулята как маркер нарушения сперматогенеза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;S1:132–6. [Gal'kovich KR, Sosnin DYu, Nenasheva OYu, Krivtsov AV. Procalcitonin of ejaculate as a marker of disorders of spermatogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;S1:132–6 (In Russ).]
14. Pilatz A, Hudemann C, Wolf J, Halefeldt I, Paradowska-Dogan A, Schuppe HC, et al. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 2017;5(1):23–30.
15. Zhang HY, Lu JC, Feng RX. Correlations of 24 biochemical markers in seminal plasma with routine semen parameters. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015;21(12):1087–92.

УДК 617.7-089.5-036.82-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-72-76

Синдром посленаркозного возбуждения у детей дошкольного возраста после офтальмохирургических вмешательств: причины, возможности профилактики

С.И. Уткин, Е.А. Бачинин, М.В. Столяров, Д.Ю. Игнатенко, Р.Н. Халфин

Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия

Цель – анализ частоты и клинических проявлений синдрома ажитации у детей с фоновой психоневрологической патологией после общей ингаляционной анестезии при офтальмохирургических вмешательствах. **Материал и методы.** Обследованы 1155 детей 2–6 лет, которым были проведены различные офтальмохирургические вмешательства. Дети были условно разделены на две группы: основная (n=516) – дети с различной психоневрологической патологией; сравнения (n=639) – дети без психоневрологической патологии. Всем пациентам проводилась общая ингаляционная анестезия севофлураном. Индукция выполнялась пропофолом внутривенно. **Результаты.** В основной группе выявлено 138 случаев ажитации (26,7%) продолжительностью от 3 до 60 мин. Наиболее тяжело и «злокачественно» она протекала у 19 детей с сопутствующей психоневрологической патологией и астено-вегетативной дисфункцией. В группе сравнения ажитацию наблюдали у 31 ребенка (4,9%). Все эти дети имели ту или иную сопутствующую соматическую патологию: бронхиальную астму, сахарный диабет и др. **Заключение.** Частота ажитации после офтальмохирургических операций у детей 2–6 лет с фоновой патологией центральной нервной системы оказалась выше, чем у детей при отсутствии этой патологии. Почти в половине наблюдений ажитации отмечено исходное преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: ажитация, наркоз, офтальмоанестезиология

Поступила в редакцию 06.03.2020 г. Принята к печати 06.07.2020 г.

Для цитирования: Уткин С.И., Бачинин Е.А., Столяров М.В., Игнатенко Д.Ю., Халфин Р.Н. Синдром посленаркозного возбуждения у детей дошкольного возраста после офтальмохирургических вмешательств: причины, возможности профилактики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:72–6. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-72-76

Для корреспонденции: Уткин Сергей Иванович – заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), ORCID: 0000-0002-7196-4742; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Emergence agitation after ophthalmic surgery in preschool age children: Causes, prevention options

S.I. Utkin, E.A. Bachinin, M.V. Stolyarov, D.Yu. Ignatenko, R.N. Khalfin

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia

Objective: Analysis of the frequency and clinical manifestations of emergence agitation in children with background psychoneurological disorders after general inhalational anesthesia during ophthalmic surgery. **Methods:** 1155 children aged 2–6 years having undergone different ophthalmic surgeries were examined. Children were conventionally divided into two groups: a main one (n=516) – children with different psychoneurological disorders; a comparison one (n=639) – children without psychoneurological disorders. All patients got the general inhalational anesthesia with sevoflurane. The induction was performed intravenously with propofol. **Results:** The main group demonstrated 138 cases of emergence agitation (26.7%) lasting from 3 to 60 minutes. It was the most severe and “malignant” in 19 children with psychoneurological comorbidities and astheno-autonomic dysfunction. The comparison group demonstrated the emergence agitation in 31 children (4.9%). All these children had one or another somatic comorbidity: bronchial asthma, diabetes mellitus, etc. **Conclusions:** The frequency of emergence agitation after ophthalmic surgeries in children aged 2–6 years with background disorders of central nervous system occurred to be higher than in children without these disorders. In almost half of the agitation cases, the initial predominance of the tone of the sympathetic part of the autonomic nervous system was recorded.

Keywords: agitation, anesthesia, ophthalmic anesthesiology

Received: 6 March 2020; Accepted: 6 July 2020

For citation: Utkin SI, Bachinin EA, Stolyarov MV, Ignatenko DYU, Khalfin RN. Emergence agitation after ophthalmic surgery in preschool age children: Causes, prevention options. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:72–6. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-72-76

Corresponding author: Sergei I. Utkin, MD, head of the Department of Anesthesiology and Reanimation, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk Branch (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-7196-4742; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

В нашей клинике выполняются большие объемы офтальмохирургических вмешательств у пациентов всех возрастных групп, в том числе и у детей, поэтому

приоритетным направлением в анестезиологическом сопровождении мы считаем создание оптимальных условий для их выполнения и обеспечение безопасности

пациентов [1–4]. Анестезиологическое пособие для ребенка должно быть безопасным, с минимальным негативным влиянием анестетиков на организм, должно способствовать скорейшей лечебной реабилитации и активизации маленького пациента после вмешательства.

Одной из особенностей реакции детей на анестезиологическое пособие считается возникновение ажитации (emergence agitation) – синдрома посленаркозного возбуждения. К его клиническим проявлениям относятся: двигательное возбуждение, выраженное эмоциональное неконтролируемое беспокойство, спутанность сознания, чувство тревоги и страха, неадекватное поведение, неспособность к сотрудничеству, раздражительность, безутешный плач, агрессивное и негативное отношение к родителям и медицинскому персоналу [5, 6]. Психомоторное возбуждение возникает в течение первых 3–5 минут после пробуждения и проходит самостоятельно или после применения препаратов бензодиазепинового ряда. К настоящему времени окончательного мнения относительно этиологии и патогенеза этого синдрома не сформировалось. Возрастной пик ажитации наблюдается в возрасте 2–6 лет. Посленаркозное возбуждение создает проблемы анестезиологам, родителям и, прежде всего, самому ребенку [5].

Среди факторов, предрасполагающих к ажитации, выделяют:

1. Наследственные – в 79 % случаев у одного или обоих родителей выявляется высокая возбудимость, астенизация, эмоциональная лабильность, тревожность, мнительность.
2. Пренатальные и натальные – токсикозы беременности, хронические заболевания и стрессы, переносимые будущей мамой, а также асфиксия и гипоксия ребенка в процессе родов.
3. Ранние постнатальные – органические поражения головного мозга после перенесенных инфекций, интоксикаций, травм, гипоксических состояний, которые способствуют формированию неврологического и когнитивного дефицита и задержке психофизического развития.

В детской анестезиологии для общей анестезии применяют такие анестетики как севофлуран и пропофол. Общая ингаляционная анестезия севофлураном считается «золотым стандартом» обезболивания у детей. Севофлуран характеризуется рядом положительных свойств: отсутствием раздражения верхних дыхательных путей, малой токсичностью, легкой управляемостью, дозозависимым эффектом, быстрой индукцией и быстрым пробуждением после наркоза. По результатам исследований ряда авторов, после анестезии севофлураном послеоперационная ажитация у детей может наблюдаться в 6–80 % случаев и быть связана с быстрым пробуждением и быстрым восстановлением сознания после наркоза [7, 8]. При этом попытки медленного снижения вдыхаемой концентрации севофлурана в качестве тактики пролонгирования

пробуждения не способствуют снижению частоты ажитации [9].

Ажитация, возникающая после общей анестезии севофлураном, может проявляться от недостаточного уровня аналгезии. Хотя, это спорный вопрос, поскольку послеоперационная боль – не единственная причина ажитации. Так, случаи ажитации описаны после наркоза севофлураном для выполнения магнитно-резонансной томографии, где болевой фактор отсутствовал [10]. Психологическая незрелость дошкольников в сочетании с быстрым пробуждением в незнакомой обстановке может стать причиной посленаркозного возбуждения. Этот синдром бывает трудно отличить от обычной болевой или тревожной реакции у детей этого возраста.

Существуют предположения, что ажитация может быть обусловлена воздействием анестетика на центральную нервную систему (ЦНС). В частности, севофлуран способен вызывать дозозависимое повышение внутричерепного давления на 12–15 % за счет увеличения интенсивности мозгового кровотока. Пропофол, будучи церебральным вазоконстриктором, напротив, уменьшает мозговой кровоток и снижает внутричерепное давление на 10–12 %. Даже незначительное повышение давления ликвора у ребенка, имеющего «скомпрометированную» ЦНС, может способствовать развитию ажитации [11].

Среди прогностических и предрасполагающих к ажитации факторов также выделяют негативное отношение к «сотрудничеству» при анестезиологическом осмотре накануне операции, беспокойство, плаксивость и гиперактивное поведение ребенка перед наркозом. Имеют значение объем и травматичность предстоящей операции, факт отсутствия в премедикации бензодиазепинов, перенесенные ранее черепно-мозговая травма и инфекционные заболевания, наличие эпилепсии и др. [5]. К факторам, которые могут ассоциироваться с возможной ажитацией, относят: возраст ребенка от года до шести лет, дезадаптацию, быстрое пробуждение, используемые для анестезии севофлуран или изофлуран, а также офтальмологические и оториноларингологические операции [12]. Существуют также единичные данные о причинах ажитации, заключающихся в несовершенстве развития ЦНС, в расстройствах автономной вегетативной нервной системы (ВНС), в психологической незрелости и несовершенстве адаптации к окружающей среде, что характерно для раннего детского возраста [12]. Многие заболевания органа зрения считаются отражением или следствием патологических состояний ЦНС, поэтому в глазной клинике происходит концентрация таких пациентов. Соответственно, проблема прогнозирования и профилактики ажитации у детей, которым выполняются офтальмохирургические вмешательства, относится к весьма актуальным.

В структуре различной патологии ЦНС у детей дошкольного возраста, оперированных в нашей офтальмологической клинике, наиболее часто встречались

перинатальные постгипоксические поражения (36,3 %), гипертензионно-гидроцефальный синдром и шунтированная гидроцефалия (8,9 %), органические и посттравматические поражения головного мозга (3 %), эпилепсия, недоношенность и полиорганная незрелость (17,2 %) [13]. Нами не найдено сведений о влиянии патологических состояний ЦНС на частоту ажитации после наркоза у детей при выполнении офтальмохирургических операций.

Цель исследования – анализ частоты и клинических проявлений синдрома ажитации у детей с фоновой психоневрологической патологией после общей ингаляционной анестезии при офтальмохирургических вмешательствах.

Материал и методы

Проведена сплошная выборка случаев общей анестезии при выполнении офтальмохирургических вмешательств за 2016–2019 гг. За этот период были выполнены различные операции у 1155 детей в возрасте от 2 до 6 лет. В структуре хирургических вмешательств были представлены: склероукрепляющие операции, исправление косоглазия, хирургия врожденной катаракты и глаукомы, витреоретинальные вмешательства при патологии сетчатки и стекловидного тела, реконструктивно-пластические вмешательства и др. Длительность операций и, соответственно, наркоза варьировала от 40 до 70 мин., в среднем – 55 мин. Все дети перед операцией оценивались в группе риска ASA I–II. Изучали их предоперационное соматическое состояние по результатам осмотров и заключений узких специалистов, данных инструментальных и лабораторных исследований, акцентировали внимание на наличие патологии, связанной с гипоксией головного мозга вследствие осложнений в родах или перенесенных заболеваний и травм.

По принципу исходного наличия или отсутствия патологии ЦНС и ВНС вся совокупность детей была разделена на две группы, сопоставимые по возрасту, длительности наркоза и характеру операций. Основную группу сформировали 516 детей в возрасте от 2 до 6 лет с различной сопутствующей патологией ЦНС. Среди этой патологии регистрировались как отдельные синдромы, так и их сочетания у одного пациента: астено-невротический синдром, энцефалопатии, когнитивные и эмоционально-волевые расстройства, синдром гиперактивности, перинатальные постгипоксические и органические поражения головного мозга, недоношенность в анамнезе, эпилепсия, задержка психофизического и речевого развития и др. В группу сравнения вошли 639 детей без психоневрологической патологии. Это были преимущественно соматически здоровые дети, лишь у 7,5 % из них имелись сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, сахарный диабет, оперированные пороки сердца, переломы конечностей в анамнезе и т.д.

Офтальмохирургические вмешательства выполняли в условиях общей ингаляционной анестезии севолфлураном с использованием надгортанного воздухо-

вода ларингеальной маски LarySeal (Великобритания). В премедикации использовали бензодиазепин (например, сибазон, 1,5–3 мг), фентанил (0,0125–0,025 мг), 0,1 % атропин в дозировках, соответствующих возрасту, массе тела, с учетом тяжести сопутствующей соматической патологии и расстройств ЦНС. Индукцию выполняли пропофолом внутривенно. Искусственное или самостоятельное дыхание обеспечивали в режиме нормовентиляции. Мониторинг-контроль осуществляли с помощью пульсоксиметрии, капнометрии, определения частоты сердечных сокращений и артериального давления, показателей дыхательного монитора, а также контроля состава и концентрации агентов подаваемой газовой смеси. Болевой фактор, как возможную причину ажитации, минимизировали путем ретро-парабульбарной блокады (например, 2 % лидокаином), а при венозном доступе применяли 5 % анестезирующий крем «Эмла». Послеоперационную аналгезию пролонгировали метамизолом натрия или инфузией раствора парацетамола в конце вмешательства в соответствии с возрастом и массой тела ребенка. Детям с исходным синдромом гиперактивности, негативизмом и отказом к сотрудничеству в конце операции с целью седатации в раннем послеоперационном периоде дополнительно вводили препараты бензодиазепинового ряда (например, сибазон, мидазолам). Факт развития ажитации регистрировали в том случае, если в период пробуждения после анестезии наступало возбуждение ребенка с необходимостью физического удержания в кровати более трех минут.

Результаты исследования

Во всех случаях в обеих группах осложнений общей анестезии не наблюдали. Все проявления посленаркозного возбуждения были успешно купированы. В основной группе приступы ажитации регистрировались почти в каждом четвертом наблюдении. Их продолжительность, несмотря на меры профилактики, варьировала от 3 до 60 мин. (табл. 1). Чаще всего (119 наблюдений – 86,2 %) ажитация длилась до 30 мин. Наиболее тяжело и «злокачественно» она протекала у 19 детей, что проявлялось перевозбуждением с элементами неуправляемой агрессии. Несмотря на дополнительную аналгезию и седатацию, данное состояние длилось от 30 и более 60 мин. У этих пациентов были диагностированы сопутствующие психоневрологические и астено-вегетативные нарушения, исходно гиперактивное поведение. Следует отметить, что у 55 детей с ажитацией в основной группе (39,9 %) отмечали исходное преобладание активности симпатического отдела ВНС в предоперационном периоде: «мраморность», бледность или гиперемия кожных покровов, учащенное дыхание, тахикардия, потливость, дрожание рук и т.п.

В группе сравнения приступы ажитации регистрировались практически в пять раз реже. Следует отметить, что клинические проявления возбуждения здесь отличались значительно меньшими тяжестью,

Таблица 1

Сравнительная характеристика частоты и длительности ажитации у детей после офтальмохирургических вмешательств

Группа	Кол-во случаев ажитации		Продолжительность ажитации							
			3–15 мин.		15–30 мин.		30–50 мин.		>60 мин.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	138	26,7	68	13,2	51	9,9	14	2,7	5	1,0
Сравнения	31	4,9	24	3,8	5	0,8	2	0,3	–	–

Таблица 2

Число случаев ажитации у мальчиков и девочек в возрасте 2–6 лет после офтальмохирургических вмешательств

Группа	Число случаев ажитации				
	всего, абс.	у мальчиков		у девочек	
		абс.	%	абс.	%
Основная	138	98	71,0	40	28,9
Сравнения	31	19	61,3	12	38,7

агрессивностью и продолжительностью (табл. 1). При ретроспективной оценке соматического статуса детей с ажитацией из группы сравнения оказалось, что все они имели ту или иную сопутствующую соматическую патологию, упомянутую ранее: бронхиальную астму, сахарный диабет, оперированные врожденные пороки сердца, перенесенные ранее травмы конечностей и др. Следует отметить, что у большинства детей с развитием ажитации в обеих группах подготовительные мероприятия к операции (беседа с врачом-анестезиологом, осмотр и предоперационная подготовка, введение в наркоз) сопровождались плачем, сопротивлением и двигательным беспокойством.

Случаи ажитации чаще регистрировались у мальчиков. Данная разница оказалась более выраженной в основной группе, в группе сравнения это распределение выглядело менее убедительным (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

В предупреждении ажитации обеспечение адекватной аналгезии и пролонгированной седатации имеет несомненную важность. В условиях профилактики послеоперационной боли высокая частота ажитационного синдрома у пациентов основной группы могла быть обусловлена исходным наличием у детей сопутствующей сочетанной патологии ЦНС и ВНС.

Ажитация у детей дошкольного возраста может быть объяснена не только разновидностью используемого анестетика, но и тем, что у детей до 6 лет идет развитие и формирование ЦНС, и в этом возрасте значительно чаще встречается психоневрологическая патология. Так, согласно нашим предыдущим исследованиям, у детей указанного возраста, находившихся в офтальмохирургической клинике, частота регистрации сопутствующей патологии ЦНС доходила до 48,8 %, в то время как у детей старшего возраста (7–17 лет) она встречалась значительно реже – 21,9 % случаев [14, 15].

Выявляемая при предоперационном осмотре повышенная эмоциональность, импульсивность, гиперактивность, настороженность, состояние тревоги и испуга, невозможность адекватного психологического контакта с ребенком также могут трактоваться как факторы риска послеоперационной ажитации. Субпопуляция детей дошкольного возраста, особенно с наличием фоновой патологии ЦНС, наиболее уязвима в плане риска синдрома ажитации, поскольку в данном возрасте у них далеко не совершенны адаптационные возможности и эмоционально-волевые качества. Это формирует дезориентацию и страх из-за неразвитых способностей оценки окружающей обстановки. Дети данного возраста легко пугаются неожиданных и непредсказуемых событий, и, как следствие, демонстрируют измененное поведение при пробуждении после наркоза.

Беспокойное пробуждение и гиперактивное восстановление после общей анестезии способно спровоцировать непроизвольное самонанесение механических травм в области операционной раны с формированием серьезных офтальмологических осложнений в послеоперационном периоде. В таких случаях требуется дополнительная терапия с введением седативных и обезболивающих препаратов. Это может задержать выписку ребенка из стационара, оказать негативное влияние на его психоэмоциональное состояние, поэтому необходимо в каждом случае осуществлять тщательное предоперационное прогнозирование риска ажитации и использовать все возможные меры ее профилактики. Следует попутно отметить, что у детей старшей возрастной группы мы не наблюдали возникновения ажитации [6], хотя в литературе подобные случаи описаны, и причиной этого осложнения считается психоэмоциональная лабильность подростков.

Прогностическими маркерами ажитации в послеоперационном периоде у детей 2–6 лет, по нашим данным, могут стать гиперактивность и повышенная реактивность симпатического отдела ВНС, незрелость психоэмоциональной сферы и несовершенство эмоционально-волевых качеств. Применение комплексных мер по прогнозированию и предупреждению ажитации позволяют улучшить качество офтальмохирургической и анестезиологической помощи, обеспечить раннюю полноценную и комфортную реабилитацию ребенка после офтальмохирургического вмешательства.

Выводы

1. Частота развития ажитации после офтальмохирургических операций у детей 2–6 лет с фоновой

патологией ЦНС оказалась выше (26,7 %), чем у детей той же возрастной группы при отсутствии этой патологии (4,9 %).

2. Клиническое течение ажитации при наличии фоновой патологии ЦНС отличалось выраженным возбуждением и большей продолжительностью. У 39,9 % детей с ажитацией в основной группе на фоне сопутствующей патологии ЦНС отмечено исходное преобладание тонуса симпатического отдела ВНС.
3. Сопутствующая патология ЦНС может считаться одной из значимых причин развития синдрома ажитации после офтальмологических операций в условиях общей анестезии у детей младшего возраста.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – СИУ, ЕАБ

Сбор и обработка материала – СИУ, ЕАБ, РНХ, ДЮИ, МВС

Статистическая обработка – МВС, ДЮИ

Написание текста – СИУ, ЕАБ, РНХ

Редактирование – СИУ

Литература/References

1. Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И., Халфин Р.Н., Бачинин Е.А., Столяров М.В. Применение сочетанной анестезии при проведении операций по коррекции косоглазия у детей. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(2):141–3. [Ignatenko DYU, Utkin SI, Khalfin RN, Bachinin EA, Stolyarov MV. Primeneniye sochetannoy anestezii pri provedenii operatsiy po korrektsii kosoglaziya u detey. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;(2):141–3 (In Russ).]
2. Столяров М.В., Уткин С.И., Сорокин Е.Л. Оперативное лечение отслойки сетчатки у пациентов с морбидным ожирением без применения общей анестезии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(2):148–50. [Stolyarov MV, Utkin SI, Sorokin EL. Operativnoye lecheniye otsloyki setchatki u patsiyentov s morbidnym ozhireniyem bez primeneniya obshchey anestezii. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;(2):148–50 (In Russ).]
3. Уткин С.И., Игнатенко Д.Ю., Маршева Н.А., Халфин Р.Н., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Общая анестезия с применением ларингеальной маски – метод выбора в офтальмохирургии. *Офтальмохирургия*. 2006;(2):56–8. [Utkin SI, Ignatenko DYU, Marшева NA, Khalfin RN, Egorov VV, Sorokin EL. General anesthesia with the use of laryngeal mask is the method of choice in ophthalmosurgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2006;(2):56–8 (In Russ).]
4. Халфин Р.Н., Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И., Бачинин Е.А., Столяров М.В. Анестезиологическое обеспечение операций лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;(2):182–4. [Khalfin RN, Ignatenko DYU, Utkin SI, Bachinin EA, Stolyarov MV. Anesteziologicheskoye obespecheniye operatsiy lazernoy koagulyatsii setchatki pri retinopatii nedonoshennykh. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2015;(2):182–4 (In Russ).]
5. Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И. Профилактика синдрома возбуждения при анестезии севораном в детской офтальмохирургии. *Федоровские чтения–2009*. 8-я Всерос. науч.-практ. конф.: Сб. науч. статей. М., 2009:325–6. [Ignatenko DYU, Utkin SI. Profilaktika sindroma vzbuzhdeniya pri anestezii sevoranom v detskoj oftalmokhirurgii. *Fedorovskie chteniya–2009*. 8th Vseros. nauch.-prakt. konf.: Abstract book. Moscow; 2009:325–6 (In Russ).]
6. Игнатенко Д.Ю., Уткин С.И., Маршева Н.А., Халфин Р.Н. Опыт ингаляционной анестезии севораном в офтальмохирургии. *Доказательная медицина – основа современного здравоохранения*. 13-й Международный конгресс. Сб. науч. статей. Хабаровск, 2009:127–9. [Ignatenko DYU, Utkin SI, Marшева NA, Khalfin RN. Opyt ingalyatsionnoy anestezii sevoranom v oftalmokhirurgii. *Dokazatelnaya meditsina – osnova sovremennogo zdravookhraneniya*. 13th Mezhdunarodnyy kongress: Abstract book. Khabarovsk; 2009:127–9 (In Russ).]
7. *Анестезия и периоперационное ведение в офтальмохирургии*. Под ред. А.М. Чухраева, С.Н. Сахнова, В.В. Мясникова. М.: Практическая медицина, 2018. [Chukhrayev AM, Sakhnov SN, Myasnikova VV, eds. *Anesteziya i perioperatsionnoye vedeniye v oftalmokhirurgii*. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2018 (In Russ).]
8. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):216–23.
9. Oh AY, Seo KS, Kim SD, Kim CS, Kim HS. Delayed emergence process does not result in a lower incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(3):297–99.
10. Reduque LL, Verghese ST. Paediatric emergence delirium. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013;13(2):39–41.
11. Шпанер Р.Я., Баялиева А.Ж. Влияние ингаляционного анестетика (севофлюрана) и пропофола на внутричерепное давление при нейрохирургических вмешательствах. *Российская нейрохирургия*. 2009;(1):24. [Shpaner RYa, Bayaliyeva AZh. Vliyaniye ingalyatsionnogo anestetika (sevoflurana) i propofola na vnutricherepnoye davleniye pri neyrokhirurgicheskikh vmeshatel'stvakh. *Rossiyskaya Neyrokhirurgiya*. 2009;(1):24 (In Russ).]
12. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1625–30.
13. Уткин С.И., Сорокин Е.Л. Вегетативные реакции в детской офтальмохирургии: особенности профилактики. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2011;(1):53–6. [Utkin SI, Sorokin EL. Vegetative reactions in pediatric ophthalmosurgery: specifics of prophylaxis. *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka*. 2011;(1):53–6 (In Russ).]
14. Уткин С.И., Сорокин Е.Л. Подходы к минимизации негативных последствий вегетативных реакций у детей младшего возраста при выполнении офтальмохирургических вмешательств. *Доказательная медицина – основа современного здравоохранения*. 14-й Международный конгресс. Сб. науч. статей. Хабаровск, 2010:304–7. [Utkin SI, Sorokin EL. Podkhody k minimizatsii negativnykh posledstviy vegetativnykh reaktsiy u detey mladshogo vozrasta pri vypolnenii oftalmokhirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Dokazatelnaya meditsina – osnova sovremennogo zdravookhraneniya*. 14th Mezhdunarodnyy kongress: Abstract book. Khabarovsk; 2010:304–7 (In Russ).]
15. Уткин С.И., Сорокин Е.Л. Причины и возможности снижения риска вегетативных реакций в детской офтальмохирургии. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2011;(1):44–7. [Utkin SI, Sorokin EL. Reasons and alternatives of risk reduction relating to vegetative reactions in pediatric ophthalmosurgery. *Cataract and Refractive Surgery*. 2011;(1):44–7 (In Russ).]

УДК 616.127-005.8-002-056.25:612.017.1-055.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-77-82

Ключевые факторы воспаления и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и висцеральным ожирением

Е.Г. Учасова, Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, А.А. Кузьмина

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель: оценить взаимосвязь ключевых факторов воспаления и осложнений инфаркта миокарда в различные периоды заболевания у пациентов с висцеральным типом ожирения. **Материалы и методы.** Обследованы мужчины с диагнозом «инфаркт миокарда»: 64 с висцеральным ожирением (первая группа) и 30 – без него (вторая группа). На первые и 12-е сутки госпитализации в сыворотке крови пациентов определялись концентрации интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 10 и 12, фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и С-реактивного белка (СРБ). Контролем «нормы» послужили 30 здоровых мужчин сопоставимого возраста. **Результаты.** Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении характеризовался увеличением концентрации провоспалительных ИЛ и снижением концентрации ИЛ-10. Увеличение концентрации составило: 1,3 раза для ИЛ-1 и ФНО α , 2 раза для ИЛ-12, 6 раз для ИЛ-6 и 24 раза для ИЛ-8 и СРБ. С ожирением было ассоциировано увеличение уровней ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови. **Заключение.** Развитие неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений через год после перенесенного инфаркта миокарда характерно для больных с висцеральным ожирением и сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и дефицитом ИЛ-10.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, цитокиновый профиль, висцеральное ожирение, адипокины

Поступила в редакцию 09.06.2020 г. Принята к печати 23.07.2020 г.

Для цитирования: Учасова Е.Г., Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Кузьмина А.А. Ключевые факторы воспаления и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и висцеральным ожирением. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:77–82. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-77-82

Для корреспонденции: Белик Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6), ORCID: 0000-0003-3996-3325; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Key factors of inflammation and long-term prognosis in patients with myocardial infarction and visceral obesity

E.G. Uchasova, E.V. Belik, O.V. Gruzdeva, Y.A. Dileva, A.A. Kuzmina

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Objective: To assess the relation between key factors of inflammation and myocardial infarction complications in different stages of the diseases in patients with visceral obesity. **Methods:** Men with the diagnosed myocardial infarction were examined: 64 of them with visceral obesity (the first group) and 30 of them without visceral obesity (the second group). On the 1st and 12th day of hospitalization, the serum concentrations of interleukins (IL) 1 β , 6, 8, 10 and 12, tumor necrosis factor α (TNF α) and C-reactive protein (CRP) were determined. The control group included 30 healthy men. **Results:** The cytokine profile in visceral obesity was characterized by the increase in concentration of proinflammatory ILs and the decrease in concentration of IL-10. The concentration increase was: 1.3 times for IL-1 and TNF α , 2 times for IL-12, 6 times for IL-6 and 24 times for IL-8 and CRP. The increase in IL-6 and CRP levels in blood serum was associated with the obesity. **Conclusions:** The development of adverse cardiovascular complications a year later after the previous myocardial infarction is typical for patients with visceral obesity and is followed by the activation of proinflammatory cytokines and deficiency of IL-10.

Keywords: myocardial infarction, inflammation, cytokine profile, visceral obesity, adipokines

Received: 9 June 2020; Accepted: 23 July 2020

For citation: Uchasova EG, Belik EV, Gruzdeva OV, Dileva YA, Kuzmina AA. Key factors of inflammation and long-term prognosis in patients with myocardial infarction and visceral obesity. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:77–82. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-77-82

Corresponding author: Ekaterina V. Belik, MD, junior researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6 Sosnovyi Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3996-3325; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Цитокины играют немаловажную роль в регуляции неспецифических воспалительных реакций, сопровождающих большинство патологических процессов в человеческом организме. Отрегулированное взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяет развитие воспаления, поскольку нарушение этого баланса способно привести к хронизации воспалительного процесса, который

считается одним из ключевых факторов патогенеза атеросклероза, играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, тромбообразовании в коронарных артериях, а также развитии инфаркта миокарда [1]. Известно, что хронический воспалительный процесс в жировой ткани ведет к развитию ожирения, которое служит независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, до сих пор

остающихся ведущей причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран. Известно, что цитокины продуцируются клетками иммунной системы и адипоцитами, причем у здоровых людей жировая ткань синтезирует преимущественно противовоспалительные цитокины, в то время как при патологии преобладает выработка провоспалительных цитокинов [2]. При планировании настоящего исследования была выдвинута гипотеза о том, что у пациентов с инфарктом миокарда ожирение способно приводить к неконтролируемому увеличению секреции провоспалительных цитокинов и неблагоприятному течению патологического процесса.

Цель исследования: оценить взаимосвязь ключевых факторов воспаления и осложнений инфаркта миокарда в различные периоды заболевания у пациентов с висцеральным типом ожирения.

Материал и методы

Обследованы 94 пациента мужского пола с диагнозом «инфаркт миокарда», верифицированным согласно критериям Российского кардиологического общества. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ и соответствует положениям Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. и приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В работу не включались лица моложе 50 и старше 80 лет, с сахарным диабетом 2-го типа и выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.) в анамнезе. Средний возраст пациентов – 58,7 года. Всем участникам исследования выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-зависимой артерии.

По результатам компьютерной томографии все обследованные были условно разделены на две сходные по возрасту группы: первая – 64 мужчины с висцеральным ожирением, вторая – 30 мужчин без висцерального ожирения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по факторам риска ишемических болезней сердца и анамнестическим характеристикам. Контрольную (третью) группу сформировали 30 мужчин без заболеваний сердечно-сосудистой системы и ожирения: средний возраст 58,4 года.

Схема обследования: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр и регистрация электрокардиограммы. Для количественной оценки жировой ткани в абдоминальной области выполнялась мультиспиральная компьютерная томография на томографе Lightspeed-VCT 64 (General Electric, США). Определяли площадь висцеральной жировой ткани, подкожной жировой ткани и коэффициент их соотношения. Для диагностики висцерального ожирения использовались два

критерия: площадь висцеральной жировой ткани более 130 см² и коэффициент «висцеральная/подкожная» жировая ткань – 0,4 и более.

У пациентов первой и второй групп на первые и 12-е сутки после развития инфаркта миокарда в сыворотке крови определили содержание цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 10, 12 и фактора некроза опухоли- α (ФНО α). Использовали иммуноферментный анализ с тест-системами фирмы eBioscience (США). Уровень С-реактивного белка (СРБ) вычисляли с помощью автоматического биохимического анализатора Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на базе пакетов прикладных программ Statistica 6.1 и SPSS 17.0, оценка характера распределения в совокупности по выборочным данным осуществлялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в формате медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей: Me (Q₂₅–Q₇₅). Для сравнения независимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия частот в двух независимых выборках определяли при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Выявление наиболее информативных показателей в оценке висцерального ожирения с определением отношения шансов и 95 % доверительного интервала (ДИ) выполняли пошаговым логистическим регрессионным анализом с построением характеристической кривой. Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Среди лиц с висцеральным ожирением чаще встречалась отягощенная наследственность по сахарному диабету 2-го типа и ишемическим болезням сердца, а также инфаркт миокарда в анамнезе. В обеих группах преобладал Q-образующий инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка. Группы значимо не различались по частоте осложнений госпитального периода и частоте многососудистых поражений коронарного русла, однако в первой группе коронарный атеросклероз был выражен сильнее, и мультисосудистые поражения регистрировались чаще (табл. 1). Фракция выброса левого желудочка также была сопоставима: 51 % (34–58 %) и 54 % (43–57 %) в первой и второй группе, соответственно. На протяжении всего периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) пациенты обеих групп с одинаковой частотой получали β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин, клопидогрел и статины (табл. 2).

На госпитальном этапе у всех обследованных с инфарктом миокарда в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов и острофазного СРБ,

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения

Характеристика ^а		1-я группа (n=64)		2-я группа (n=30)		p ^б
		абс.	%	абс.	%	
Факторы риска ИБС	АГ в анамнезе	64	100,0	25	83,3	0,05
	курение в анамнезе	36	56,6	16	53,3	0,46
	наследственность по ИБС	42	65,6	10	33,3	0,04
	наследственность по СД2	14	21,8	3	10,0	0,04
Анамнез	стенокардия до ИМ	34	53,1	20	66,6	0,65
	ИМ в анамнезе	12	18,8	5	16,6	0,04
	ХСН	6	9,3	3	10,0	0,75
	ОНМК в анамнезе	–	–	1	3,3	–
ИМ	Q-образующий	51	79,6	24	80,0	0,59
	Q-необразующий	13	20,4	6	20,0	0,67
	задней стенки ЛЖ	42	65,6	16	53,3	0,62
	задней стенки ЛЖ с захватом ПЖ	7	10,9	4	13,3	0,68
	передней стенки ЛЖ	12	18,8	8	26,6	0,54
	циркулярный	3	4,7	2	6,6	0,73
Госпитальные осложнения ИМ	ОСН I ст.	44	67,8	20	66,6	0,67
	ОСН II ст.	13	20,3	7	23,3	0,55
	ОСН III ст.	6	9,3	3	10,0	0,69
	ОСН IV ст.	1	6,4	–	–	–
	нарушения ритма	17	26,6	8	36,6	0,85
	ранняя постинфарктная стенокардия	12	18,7	6	20,0	0,74
	рецидив ИМ	3	4,6	1	3,3	0,89
Пораже-но КА	одна	10	15,6	6	20,0	0,79
	две	6	9,4	10	33,3	0,03
	три и более	48	75,0	14	46,6	0,04

^а АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемические болезни сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая сердечная недостаточность (стадирование по Т. Killip), ПЖ – правый желудочек, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

^б Уровень значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Особенности медикаментозного лечения пациентов с инфарктом миокарда

Лекарственные средства	1-я группа (n=64)		2-я группа (n=30)		p ^б
	абс.	%	абс.	%	
Тромболитики	5	7,8	3	10,0	0,76
β-адреноблокаторы	63	98,4	30	100,0	0,82
иАПФ ^а	58	90,6	26	86,7	0,68
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	53	82,8	24	82,8	0,98
Диуретики	22	34,3	11	36,6	0,83
Нитраты	9	14,0	4	13,3	0,77
Аспирин	64	100,0	29	96,6	0,92
Гепарин	64	100,0	30	100,0	0,98
Клопидогрель	57	89,0	27	90,0	0,83
Статины	64	100,0	30	100,0	0,98

^а Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

^б Уровень значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни.

и пониженное – противовоспалительного ИЛ-10, причем при наличии висцерального ожирения эти изменения были более выражены. В ответ на воспалительные стимулы синтезировались цитокины «первой линии» – ФНОα и ИЛ-1β, однако их секреция может быть обусловлена не только ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда, но и макрофагами жировой ткани и адипоцитами. Так, статистически значимое повышение уровней ФНОα и ИЛ-1β наблюдалось только в группе лиц с висцеральным ожирением. При этом концентрация названных цитокинов при ожирении на первые сутки была значимо выше, чем без него (в 1,2 и 1,6 раза, соответственно). На 12-е сутки концентрация ФНОα повышалась в 1,4 раза по отношению к первому дню, а уровень ИЛ-1β значимо не менялся. У пациентов без висцерального ожирения существенной разницы в содержании цитокинов по сравнению с контрольной группой на протяжении всего госпитального периода не наблюдалось (табл. 3).

Концентрация ИЛ-12 в первые сутки была выше нормы, как в первой так и во второй группе (в 2,1 раза и в 1,6 раза, соответственно), при этом при висцеральном ожирении концентрация ИЛ-12 превышала значения во второй группе в 1,3 раза. На 12-е сутки регистрировалось снижение уровня этого цитокина у всех пациентов, но у представителей первой группы он контрольных значений так и не достигал. Более наглядные изменения демонстрировал

ИЛ-6: у лиц с висцеральным ожирением на первые сутки его уровень был повышен относительно контроля и показателей второй группы (в 6,9 и 1,4 раза, соответственно). Несмотря на его снижение на 12-е сутки в группах пациентов с инфарктом миокарда показатели здоровых не были достигнуты, причем при висцеральном ожирении уровень ИЛ-6 был в 1,6 раза выше, чем во второй группе (табл. 3).

Провоспалительные цитокины (ФНОα и ИЛ 1β, 6 и 12) стимулируют продукцию макрофагами и нейтрофилами ИЛ-8 – ключевого провоспалительного хемокина, а также СРБ – белка острой фазы, регулирующего иммунные реакции. Вероятно, амплификационный эффект данных цитокинов привел к более интенсивным изменениям уровней ИЛ-8 и СРБ по сравнению с другими провоспалительными факторами. У пациентов с висцеральным ожирением концентрация ИЛ-8 увеличивалась и на первые, и на 12-е сутки (в 24,2 и 20,1 раза, соответственно) по сравнению со здоровыми лицами, и была значимо выше, чем во второй группе. В первой

Таблица 3

Маркеры воспаления у больных инфарктом миокарда в динамике госпитального периода

Маркер	Контроль (n=30)		1-я группа (n=64)				2-я группа (n=30)			
			1-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		12-е сутки	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
ФНОα, пг/мл	1,2	0,9–1,4	1,4	1,0–1,7 ^a	1,9	1,4–2,0 ^{a, б}	1,2	0,7–1,6 ^б	1,0	0,8–2,1 ^б
ИЛ-1β, пг/мл	2,2	2,1–4,3	5,2	2,6–6,2 ^a	4,9	2,7–6,6 ^a	3,3	2,0–4,4 ^б	2,4	1,1–5,4 ^{б, в}
ИЛ-6, пг/мл	2,5	2,1–3,3	17,5	11,7–25,1 ^a	9,5	3,2–14,3 ^{a, б}	12,0	6,9–18,7 ^{a, в}	6,1	2,5–14,1 ^{a, в}
ИЛ-8, пг/мл	2,4	2,1–4,1	58,0	29,9–69,5 ^a	48,3	40,4–64,4 ^{a, б}	45,5	27,4–54,7 ^{a, в}	43,6	35,3–52,2 ^{a, в}
ИЛ-12, пг/мл	60,4	47,2–88,6	128,7	66,4–182,0 ^a	98,4	86,7–261,2 ^{a, б}	100,1	48,0–151,7 ^{a, в}	55,3	44,0–101,3 ^{б, в}
СРБ, мг/л	1,0	0,8–1,5	23,2	12,1–54,1 ^a	11,3	5,0–21,6 ^{a, б}	20,2	12,8–35,0 ^{a, в}	7,7	4,7–15,0 ^{a-в}
ИЛ-10, пг/мл	8,9	7,4–10,2	1,9	0,7–2,5 ^a	3,8	1,1–4,5 ^{a, б}	5,6	3,2–6,2 ^{a, в}	7,8	6,8–9,7 ^{a, в}

^a Разница с контролем статистически значима.^б Разница с первыми сутками наблюдения в пределах группы статистически значима.^в Разница с 1-й группой на том же сроке наблюдения статистически значима.

группе на первые сутки после сосудистой катастрофы наблюдалось резкое повышение уровня СРБ: в 23,2 раза выше контрольных показателей. Хотя к 12-м суткам наблюдения его уровень в этой группе снижался в два раза, контрольные значения так и не были достигнуты. В сыворотке крови у пациентов без висцерального ожирения на 12-е сутки концентрация СРБ была 7,7 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

У мужчин с висцеральным ожирением на первые сутки после развития инфаркта миокарда наблюдался выраженный дефицит ИЛ-10: его концентрация была ниже нормы на 78 %, в то время как у пациентов без висцерального ожирения снижение составило 37 %. На 12-е сутки наблюдения уровень данного цитокина в сыворотке крови пациентов первой и второй групп увеличился в 2 и 1,4 раза, соответственно, но тем не менее в первой группе он оставался в два раза ниже (табл. 3). Коэффициент ИЛ-8/ИЛ-10 на первые и 12-е сутки наблюдения при наличии ожирения равнялся 30,5 и 12,7, что было в несколько раз больше, чем во второй группе (8,1 и 5,6, соответственно) и отражало нарушение баланса про- и противовоспалительных медиаторов. Путем логистической регрессии выяснено, что наиболее тесной связью с висцеральным ожирением характеризовались уровни ИЛ-6 (отношение шансов – 1,9, 95 % ДИ: 1,6–2,8) и СРБ (отношение шансов – 1,3, 95 % ДИ: 1,1–1,8).

Неблагоприятные исходы в течение года после инфаркта миокарда чаще регистрировались в первой группе: две смерти от сердечно-сосудистых событий, шесть повторных инфарктов миокарда и 19 госпитализаций (29,6 %), связанных с сердечной недостаточностью. Во второй группе отмечены только две повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности (6,6 %), летальных исходов и повторных инфарктов миокарда не было. Наибольшей прогностической значимостью в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по данным логистического регрессионного анализа, обладали уровни

ИЛ-6 (отношение шансов – 1,9, 95 % ДИ: 1,5–2,1), ИЛ-12 (отношение шансов – 1,3, 95 % ДИ: 1,1–1,2) и ИЛ-10 (отношение шансов – 0,8, 95 % ДИ: 0,5–0,9). То есть при повышении уровней ИЛ-6 и ИЛ-12 в сыворотке крови риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал в 1,9 и 1,3 раза, соответственно, а при понижении концентрации ИЛ-10 – увеличивался на 20 %.

Обсуждение полученных данных

Для лиц с избыточным весом характерно системное хроническое воспаление жировой ткани низкой степени выраженности, называемое «метаболическим». Гипертрофированные адипоциты, как и резидентные лимфоциты и макрофаги жировой ткани, синтезируют провоспалительные цитокины [3]. На материале настоящего исследования показано, что висцеральное ожирение при инфаркте миокарда ассоциировано с высокими уровнями провоспалительных маркеров (ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) и острофазного СРБ, источником которых могут быть макрофаги, расположенные вокруг гипертрофированных клеток жировой ткани (при этом степень инфильтрации висцерального жира выше, чем подкожного) [4]. Наряду с количественным увеличением резидентные макрофаги жировой ткани при ожирении претерпевают ряд фенотипических изменений. В норме здесь преобладает противовоспалительная популяция фагоцитов M2, тогда как при ожирении в белом жире обнаруживаются преимущественно воспалительные макрофаги M1 (до 40 %). Активированные фагоциты M1 считаются основными источниками провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8) и рассматриваются как эффекторы-координаторы воспалительного процесса [4]. Таким образом, можно предположить, что поляризация макрофагов из M2 в M1, наблюдаемая при висцеральной форме ожирения, создает условия для усугубления воспалительных реакций и снижения противовоспалительной резистентности организма.

Еще одним важным моментом, способствующим увеличению провоспалительного потенциала при ожирении, считается усиление экспрессии Toll-подобных рецепторов 2 и 4 на мембране различных клеток, как иммунных, так и неиммунных, в том числе и адипоцитов висцеральной клетчатки [5]. Лигандами для этих рецепторов могут служить не только патогены, но и белки теплового шока из поврежденных кардиомиоцитов, фрагменты внеклеточного матрикса (гиалуронан, бигликан, фрагменты гепарансульфата), насыщенные жирные кислоты экзогенного и эндогенного происхождения [6].

Ранее нами было продемонстрировано значительное увеличение концентрации в крови свободных жирных кислот при инфаркте миокарда [7]. Это также может способствовать усиленному синтезу медиаторов воспаления посредством активации Toll-подобных рецепторов на иммунных и неиммунных резидентных клетках. Сообщалось и о важной роли Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей в развитии воспалительной реакции, обусловленной ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда [8].

В настоящей работе продемонстрировано, что инфаркт миокарда инициирует острофазный асептический воспалительный ответ, который способен в тяжелых случаях инициировать системное воспаление. Так, у пациентов с инфарктом миокарда наблюдалось значительное повышение уровня СРБ, наиболее выраженное при висцеральном ожирении. При возникновении инфаркта у лиц с ожирением в процесс острого воспалительного ответа определен вклад «вносит» и жировая ткань, которая сама по себе находится в состоянии хронического воспаления и обладает существенным провоспалительным потенциалом.

Исходя из результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что ФНО α и ИЛ-1 β демонстрировала незначительный подъем концентрации в сыворотке крови. ФНО α – мощный провоспалительный цитокин, который вырабатывается преимущественно миелоидными клетками и посредством активации сигнальных путей, участвующих в синтезе других цитокинов (таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6). При ожирении наблюдается увеличение концентрации ФНО α как в плазме крови, так и в жировой ткани. Влияние этого цитокина на иммунный ответ опосредовано в большей степени регуляцией синтеза ИЛ-6 и ИЛ-1 β , а не результатом его прямого действия на организм [9].

Установлено, что продукция ИЛ-1 β *in vitro* адипоцитами от пациентов с ожирением в два раза выше, чем жировыми клетками людей с нормальным весом. Нейтрализация ИЛ-1 β и ФНО α в среде культивирования приводила к значительному уменьшению продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 адипоцитами [9]. Клинические исследования также подтвердили данные этого эксперимента, демонстрирующие, что эндогенное высвобождение ИЛ-1 β и ФНО α из жировой ткани осуществляет позитивную регуляцию синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8 [10, 11].

Согласно полученным нами данным, концентрация ИЛ-6 у лиц с висцеральным ожирением увеличивалась почти в семь раз, кроме того, обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и висцеральным ожирением при инфаркте миокарда, что можно объяснить синтезом этого цитокина не только иммунокомпетентными клетками, но и адипоцитами. Ряд авторов предлагает считать ИЛ-6 адипокином, поскольку именно жировая ткань является источником одной трети циркулирующего в крови ИЛ-6. Его используют в качестве маркера висцерального ожирения, так как высвобождение ИЛ-6 из висцеральной жировой ткани значительно выше, чем из подкожной [12].

Наиболее выраженные изменения продемонстрировал ИЛ-8, концентрация которого при инфаркте миокарда на фоне висцерального ожирения увеличивалась почти 24 раза. Известно, что за синтез данного цитокина отвечают моноциты, лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты и эпителиальные клетки. Его уровень в крови коррелирует с массой тела и уровнем ФНО α . Источником ИЛ-8 в жировой ткани могут быть адипоциты и резидентные макрофаги, причем интенсивность его синтеза, как и синтеза ИЛ-6, в висцеральном жире выше, чем в подкожном [13].

В отличие от описанных выше цитокинов ИЛ-12 не вырабатывается в жировой ткани. Считается, что увеличение его содержания в организме может быть связано с воспалением непосредственно в зоне повреждения миокарда. Клинические исследования демонстрируют возможность использования уровня ИЛ-12 в крови в качестве предиктора любого неблагоприятного события после перенесенного инфаркта миокарда в течение года [14], что согласуется с полученными нами данными: у пациентов с висцеральным ожирением уровень ИЛ-12 также был тесно связан с развитием в отдаленном постинфарктном периоде кардиоваскулярных событий.

Повышенная интенсивность воспалительных реакций у пациентов с висцеральным ожирением при инфаркте миокарда обусловлена, по-видимому, ярко выраженным дефицитом противовоспалительного ИЛ-10. Зарегистрированы сниженные уровни этого цитокина в периферической крови пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Основные эффекты ИЛ-10 направлены на замедление воспалительных реакций: угнетение продукции ИЛ 1 α , 1 β , 6, 8, 12 и ФНО α активированными моноцитами, ускорение репарации миокарда, ингибирование фиброза и усиление ревазуляризации [12]. Результаты проведенного исследования показали, что снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови ассоциировано с очевидным неблагоприятным эффектом, наиболее выраженным при висцеральном ожирении: дефицит ИЛ-10 сопровождался дисбалансом про- и противовоспалительных влияний. В частности, коэффициент ИЛ-8/ИЛ-10 у больных с висцеральным ожирением был почти в четыре раза

выше, чем у больных без него. Несмотря на клиническое улучшение в постинфарктном периоде при наличии висцерального ожирения регистрировались новые случаи кардиоваскулярных событий, тесно связанные с дефицитом ИЛ-10.

Заключение

Цитокиновый профиль у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с висцеральным ожирением характеризуется дисбалансом со сдвигом в сторону увеличения содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: в 1,3 раза для ИЛ-1 и ФНО α , в 2 раза для ИЛ-12, в 6 раз для ИЛ-6 и в 24 раза для ИЛ-8 и СРБ. Наличие ожирения ассоциировано с выраженным повышением сывороточных уровней ИЛ-6 и СРБ. Динамика изменения концентрации ИЛ-6, наряду с ИЛ-12 и ИЛ-10, имеет существенное значение для развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений после перенесенного инфаркта миокарда.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна исследования – ОВГ, ЕГУ, ЕВБ, ЮАД.

Сбор и обработка материала – ЕВБ, ЮАД, ЕГУ, ААК.

Статистическая обработка – ЕВБ, ЮАД.

Написание текста – ОВГ, ЕГУ, ЕВБ, ЮАД.

Литература / References

1. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104–12.
2. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97.
3. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339:172–7.
4. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2282–9.
5. Ahmad R, Al-Mass A, Atizado V, Al-Hubail A, Al-Ghimlas F, Al-Arouj M, et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: Its significance for obesity-induced inflammation. *J Inflamm*. 2012;9:48. doi: 10.1186/1476-9255-9-48
6. Lee JY, Zhao L, Youn HS, Weatherill AR, Tapping R, Feng L, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem*. 2004;279(17):16971–9.
7. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Паличева Е.И., Дылева Ю.А., Кашталап В.В., Поликутина О.М., Акбашева О.Е. Роль свободных жирных кислот в развитии клинических осложнений атеросклероза. *Атеросклероз*. 2011;1:19–25. [Gruzdeva OV, Barbarash OL, Palicheva EI, Dyleva YA, Kashtalap VV, Polikutina OM, Akbasheva OE. The role of free fatty acids in the development of clinical complications of atherosclerosis. *Ateroskleroz*. 2011;1:19–25 (In Russ).]
8. Satoh M, Shimoda Y, Akatsu T, Ishikawa Y, Minami Y, Nakamura M. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammatory reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(8):810–5.
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–808.
10. Moschen AR, Molnar C, Enrich B, Geiger S, Ebenbichler CF, Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med*. 2011;17(7–8):840–5.
11. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Involvement of multiple signaling pathways in the post bariatric induction of IL-6 and IL-8 mRNA and release in human visceral adipose tissue. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(9):1315–24.
12. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: Cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;139239. doi: 10.1155/2013/139239
13. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiøtt KM, Fain JN, Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:8–13.
14. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297–329.

УДК 617.735-002.16-073.756.8-085

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-83-85

Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки

О.В. Мирошниченко¹, Н.Г. Шрамко¹, О.И. Пак¹, Е.О. Яценко¹, Н.В. Филина², Д.А. Хван³¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ³ Владивостокская поликлиника № 9, Владивосток, Россия

Возрастная макулярная дегенерация сетчатки – лидирующая причина тяжелой потери центрального зрения среди лиц старшей возрастной группы. Внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов стало важной вехой в лечении этого заболевания. В статье продемонстрированы три случая применения афлиберцепта (Eylea) у пациентов старшей возрастной группы, страдавших влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность. Для оценки отдаленных результатов требуется дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, пигментный эпителий сетчатки, фактор роста эндотелия сосудов, афлиберцепт, оптическая когерентная томография

Поступила в редакцию 03.06.2020 г. Принята к печати 13.07.2020 г.

Для цитирования: Мирошниченко О.В., Шрамко Н.Г., Пак О.И., Яценко Е.О., Филина Н.В., Хван Д.А. Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:83–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-83-5

Для корреспонденции: Мирошниченко Ольга Викторовна – канд. мед. наук, врач Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, Русский остров, бухта Аякс, 10), ORCID: 0000-0003-2224-8237; e-mail: olgam.57@mail.ru

Intravitreal administration of angiogenesis inhibitor in the treatment of age-related macular degeneration of the retina

O.V. Miroshnichenko¹, N.G. Shramko¹, O.I. Pak¹, E.O. Yatsenko¹, N.V. Filina², D.A. Hvan³¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ³ Vladivostok Polyclinic No. 9, Vladivostok, Russia

Summary: Age related macular degeneration of the retina is a leading cause of severe loss of central vision among elderly people. The introduction into clinical practice of inhibitors of vascular endothelial growth factor has become an important milestone in the treatment of this disease. The article demonstrates three cases of aflibercept (Eylea) application in elderly patients with wet age-related macular degeneration. The medication has demonstrated a high clinical efficacy. Further observation is required to assess long-term results.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium, vascular endothelial growth factor, aflibercept, optical coherence tomography

Received: 3 June 2020; Accepted: 13 July 2020

For citation: Miroshnichenko OV, Shramko NG, Pak OI, Yatsenko EO, Filina NV, Hvan DA. Intravitreal administration of angiogenesis inhibitor in the treatment of age-related macular degeneration of the retina. *Pacific Medical Journal*. 2020; 3:83–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-83-85

Corresponding author: Olga V. Miroshnichenko, MD, PhD, Medical Center, Far Eastern Federal University (10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2224-8237; e-mail: olgam.57@mail.ru

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки – лидирующая причина потери центрального зрения среди лиц старшей возрастной группы. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 случаев на 1000 населения. Вероятность билатерального вовлечения глаз оценивается в 12 % в течение 5 лет [1–3].

ВМД протекает в двух формах: сухой и влажной. Для влажной формы характерна патологическая неоваскуляризация хориоидеи. Кровь и отечная жидкость просачивается из патологически измененной сосудистой оболочки в сетчатку или субретинальное

пространство, формируется экссудативно-геморрагическая отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и нейроэпителия сетчатки (НЭС) с последующим формированием субретинальной фиброваскулярной мембраны [4, 5]. Толщина центральной зоны сетчатки увеличивается, и это приводит к снижению остроты зрения. Лидирующим фактором патогенеза ВМД считается оксидативный стресс, который запускает процессы старения сетчатки и мембраны Бруха и приводит к увеличению продукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor,

VEGF). Последний способствует прогрессированию хориоидальной неоваскуляризации [5]. К семейству VEGF относится и плацентарный фактор роста, который также играет важную роль в неоваскуляризации. Не менее важное значение в генезе ВМД отводится генетическим влияниям [6–8].

При длительно существующей отслойке возникает отрыв листка ПЭС – фактор риска потери центрального зрения. Внедрение в клиническую практику ингибиторов VEGF ознаменовало собой прорыв в лечении влажной формы ВМД [8]. Одним из препаратов этой группы стал афлиберцепт (Eylea), который зарегистрирован в России в 2014 г. Препарат одобрен для применения при влажной форме ВМД и ряде других патологических состояний [9, 10].

Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF-1 и VEGF-2, соединенных с Fc-фрагментом иммуноглобулина G. Он действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF и плацентарный фактор роста с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и таким образом может ингибировать активацию этих соединений [11, 12].

Улучшение анатомических и функциональных показателей органа зрения отмечается многими авторами уже после первой инъекции афлиберцепта [13, 14]. В рутинной работе офтальмолога актуальны различные режимы антиангиогенной терапии: фиксированный ежемесячный график введения, введение «по потребности» (Pro Renata, PRN), режим «лечи и продлевай» (Treat and Extend, T&E) и другие. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. В частности, к преимуществам режима Pro Renata относятся возможность уменьшения числа инъекций (не допускается избыточность лечения) и реализация принципа индивидуального подхода к пациенту [15].

В условиях Медицинского центра Дальневосточного федерального университета мы используем режим введения афлиберцепта «по потребности» с фиксированным числом «загрузочных» инъекций [15]. Лечение назначается по факту выявления активной ВМД и состоит из двух фаз:

- 1) начальная фаза («загрузочная», инициальная), включающая три последовательные ежемесячные интравитреальные инъекции;
- 2) фаза мониторинга, которая предполагает контрольные визиты пациента в клинику с периодичностью один раз в месяц для выявления рецидива заболевания, что служит показанием для дополнительной инъекции.

Ниже представлены клинические наблюдения с отслойкой ПЭС при влажной форме ВМД, леченные методом интравитреального введения афлиберцепта (Eylea).

Наблюдение 1. Мужчина 65 лет. Жалобы на ухудшение зрения на оба глаза. Симптоматика развивалась в течение пяти

лет: сначала пациент заметил ухудшение зрения на левом глазу, а в течение последнего года ухудшилось зрение и на правом глазу.

При осмотре острота зрения справа 0,1, слева – 0,02. Внутриглазное давление справа 17, слева – 16 мм рт. ст. После инструментального обследования и оптической когерентной томографии, где был зарегистрирован отек сетчатки макулярной области, сформулирован диагноз: «ВМД обоих глаз, влажная форма, активная хориоидальная неоваскуляризация слева. Гиперметропия слабой степени».

Выполнены три интравитреальные инъекции афлиберцепта (Eylea) с интервалом в один месяц, которые привели к анатомическому и функциональному улучшению. После первой инъекции наблюдалось улучшение качества и повышение остроты зрения до 0,2. После третьей загрузочной инъекции при оптической когерентной томографии отслойки ПЭС и НЭС не выявлено. Улучшение сохранялось в течение четырех месяцев (острота зрения 0,6 на оба глаза). Через четыре месяца после третьей инъекции появились жалобы на снижение остроты зрения до 0,4 на левом глазу. Толщина центральной зоны сетчатки по данным оптической когерентной томографии увеличилась до 307 мкм – диагностирован рецидив отслойки ПЭС. Принято решение продолжить лечение: через 2,5 месяца после четвертого введения афлиберцепта толщина центральной зоны сетчатки уменьшилась до 293 мкм, острота зрения увеличилась до 0,6.

Наблюдение 2. Женщина 65 лет. Жалобы на ухудшение зрения на оба глаза. Острота зрения справа 0,3, слева – 0,5, признаки астигматизма. Внутриглазное давление справа и слева – 18 мм рт. ст. Диагноз на основании комплексного обследования: «ВМД, влажная форма справа, сухая – слева. Гипертензивный артериолосклероз. Гиперметропия слабой степени и смешанный астигматизм обоих глаз».

После трех «загрузочных» инъекций лувентиса («Ранибизумаб») сохранялись отслойки ПЭС и НЭС, острота зрения правого глаза оставалась стабильной. Из-за отсутствия эффекта принято решение о замене препарата. Переход на интравитреальное введение афлиберцепта обеспечил положительную динамику: после трех инъекций острота зрения повысилась: справа – 0,6, слева – 0,9–1. Зафиксирована полная резорбция отслойки ПЭС и НЭС. Внутриглазное давление справа и слева – 19 и 20 мм рт. ст., соответственно. Толщина центральной зоны сетчатки – 212 мкм. Через два месяца запланирован контрольный визит с решением вопроса об очередной интравитреальной инъекции.

Наблюдение 3. Женщина 77 лет. Жалобы на ухудшение зрения, затуманивание зрения справа, появление плавающих «черных ниточек». Перечисленные симптомы, сопровождавшиеся снижением остроты зрения, появились и прогрессировали в течение двух лет. Острота зрения справа и слева по 0,1. Внутриглазное давление с обеих сторон 16 мм рт. ст. Диагноз: «ВМД, влажная форма справа, сухая – слева. Гипертензивный артериолосклероз. Гиперметропия средней степени и смешанный астигматизм обоих глаз».

Выполнены две интравитреальные инъекции лувентиса и после отсутствия видимых результатов в течение месяца – инъекция афлиберцепта. Через месяц зарегистрирован благоприятный эффект: толщина центральной зоны сетчатки снизилась с 238 до 166 мкм, отмечена резорбция интравитреальных кист и снижение высоты отслойки ПЭС. Острота зрения осталась на прежнем уровне.

Выработана дальнейшая тактика ведения пациента: контрольное обследование (визометрия, тонометрия,

биомикроскопия, офтальмоскопия и оптическая когерентная томография сетчатки) через месяц с решением вопроса о целесообразности дальнейших инъекций афлиберцепта.

Заключение

Интравитреальное введение афлиберцепта (Eylea) при влажной форме ВМД – высокоэффективный и безопасный метод лечения. Наблюдение пациентов с данной патологией позволило выработать тактику ведения: «классический» вариант режима интравитреальных инъекций по факту выявления активности заболевания с учетом изменения морфологии макулы. Режим «3+PRN» имеет ряд преимуществ: позволяет получить хорошие функциональные результаты, дает возможность, уменьшив число инъекций, не допустить избыточности лечения. Для оценки отдаленных результатов терапии требуется дальнейшее наблюдение пациентов с неоваскулярной формой ВМД и возможное расширение показаний для использования афлиберцепта.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ОВМ, НВФ

Сбор и обработка материала – ОВМ, НГШ, ОИП

Статистическая обработка – ЕОЯ, ДАХ

Написание текста – ОВМ, ДАХ

Редактирование – ОВМ, НГШ

Литература / Referents

- Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;15(1):32–7. [Alpatov SA. Angiogenesis blockers in the treatment of eye diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2015;15(1):32–7 (In Russ).]
- Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация. Эпидемиология, патогенез, клиника. *Офтальмохирургия и терапия*. 2004;3(4):38–46. [Izmailov AS, Balashevich LI. Choroidal neovascularization. Epidemiology, pathogenesis, clinic. *Ophthalmosurgery and Therapy*. 2004;3(4):38–46 (In Russ).]
- Кудявцева Ю.В., Демакова Л.В., Подыниногина В.В., Патрушева И.Н., Смердова Е.Н. Опыт применения препарата афлиберцепт в лечении неоваскулярных заболеваний глаз различного происхождения. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;1:105–8. [Kudyavtseva YuV, Demakova LV, Podyninogina VV, Patrusheva IN, Smerdova EN. Experience with the use of the drug aflibercept in the treatment of neovascular eye diseases of various origins. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;1:105–8 (In Russ).]
- Rakic J-M, Lambert V, Devy L, Luttin A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):3186–93.
- Федянин М.Ю. Афлиберцепт: в фокусе внимания побочные эффекты. *Медицинский совет*. 2018;10:18–26. [Fedyanin MYu. Aflibercept: Focus on side effects. *Medical Advice*. 2018;10:18–26 (In Russ).]
- Невская А.А., Король А.Р. Случай лечения больного с трансудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации желтого пятна. *Офтальмологический журнал*. 2014; 52(6):128–31. [Nevskaya AA, Korol AR. A case of treatment of a patient with transudative detachment of retinal pigment epithelium with age-related macular degeneration. *Ophthalmological Journal*. 2014;52(6):128–31 (In Russ).]
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Ковалевская М.А., Милюткина С.О. К вопросу оценки эффективности анти-VEGF-терапии макулярного отека при ВМД. *Офтальмохирургия*. 2014;4:95–100. [Tereshchenko AV, Bely YuA, Kovalevskaya MA, Milyutkina SO. On the issue of evaluating the effectiveness of anti-VEGF-therapy of macular edema in AMD. *Ophthalmosurgery*. 2014;4:95–100 (In Russ).]
- Хороших Ю.И., Кривошеина О.И. Современные взгляды на проблему патогенеза и лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;2:350. [Horoshih YuI, Krivoshein OI. Modern views on the problem of pathogenesis and treatment of the “wet” form of age-related macular degeneration. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;2:350 (In Russ).]
- Будзинская М.В., Плехова А.А., Шелонкова А.В., Кузнецов А.В., Андреева И.В. Сравнение клинических и Real-life исследований эффективности анти-VEGF терапии возрастной макулярной дегенерации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;5:102–5. [Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Shelonkova AV, Kuznetsov AV, Andreeva IV. Comparison of clinical and Real-life studies of the effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;5:102–5 (In Russ).]
- Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv (In Russ).] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed June 11, 2018).
- Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russel M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(47):18363–70.
- Лихова Е.А., Ковальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2017;2(20):38–40. [Likhova EA, Kovalchuk DYu, Ponomarenko DM, Shevchuk AV. Clinical experience with the use of the drug aflibercept in the second line of therapy for metastatic colorectal cancer. *Effective Pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology*. 2017;2(20):38–40 (In Russ).]
- Beykin G, Grunin M, Averbukh E, Banin E, Hemo Y, Chowers I. Bevacizumab treatment for neovascular age – related macular degeneration in the setting of a clinic: “real life” long-term outcome. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:39. doi: 10.1186/s12886-015-0019-x
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844–51.
- Бобыкин Е.В. Режимы применения ангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. *Практическая медицина*. 2018;5:104–11. [Bobykin EV. Anti-angiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. *Practical Medicine*. 2018;5:104–11 (In Russ).]

УДК 617.753.2/.758.22-053.2-089.844

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-86-87

Оптимизация хирургического лечения прогрессирующей миопии и экзотропии у детей Приморского края

Е.С. Можилевская¹, В.В. Титовец¹, Г.А. Быкова¹, В.Я. Мельников²¹ Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

На близорукость приходится до 25–30 % аномалий рефракции, а среди детей Приморского края, по данным авторов, – более 40 %. Проанализированы результаты лечения 100 детей с миопией средней и высокой степени, оперированных в детском глазном отделении ККБ № 2 с 1 января по 31 декабря 2019 г. У 90 детей с длиной передне-заднего отрезка глаза менее 25 мм была выполнена меридиональная склеропластика обоих глаз. У 10 пациентов с длиной передне-заднего отрезка глаза более 25 мм, а также ранее прооперированных по поводу близорукости, склеропластика проводилась по Снайдеру–Томпсону. При наличии экзотропии 1–2-й степени (25 наблюдений) осуществлялась частичная средняя миотомия наружных прямых мышц глазного яблока, у 13 детей с экзотропией 3–4-й степени выполнялась рецессия наружной прямой мышцы глаза на 5 мм.

Ключевые слова: миопия, экзотропия, дети, склеропластика, миотомия, рецессия мышцы

Поступила в редакцию 15.04.2020 г. Принята к печати 29.06.2020 г.

Для цитирования: Можилевская Е.С., Титовец В.В., Быкова Г.А., Мельников В.Я. Оптимизация хирургического лечения прогрессирующей миопии и экзотропии у детей Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:86–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-86-87

Для корреспонденции: Можилевская Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач детского глазного отделения Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55), ORCID: 0000-0002-1706-9472; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

Optimization of surgical treatment for progressing myopia and exophoria in children of the Primorskiy territory

E.S. Mozhilevskaya¹, V.V. Titovets¹, G.A. Bykova¹, V.Ya. Melnikov²¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Short-sightedness accounts for up to 25–30 % of refractive errors, and according to the authors, over 40 % among children of Primorskiy territory. We have analyzed the treatment results of 100 children with moderate and severe myopia having undergone a surgery in the pediatric eye department of Regional Clinical Hospital No. 2 from January 1 to December 31, 2019. In 90 children with anteroposterior length of the eye less than 25 mm, meridional scleral reinforcement of both eyes was performed. In 10 patients with anteroposterior length of the eye more than 25 mm, as well as previously operated on for myopia, scleral reinforcement was performed according to Snyder-Thompson. If there was exophoria of the 1st–2nd degree (25 cases), partial average myotomy of the lateral rectus muscles of the eyeball was performed, and 13 children with exophoria of the 3rd–4th degree had a recession of the lateral rectus muscle of the eye by 5 mm.

Keywords: myopia, exophoria, children, scleral reinforcement, myotomy, recession

Received: 15 April 2020; Accepted: 29 June 2020

For citation: Mozhilevskaya ES, Titovets VV, Bykova GA, Melnikov VYa. Optimization of surgical treatment for progressing myopia and exophoria in children of the Primorskiy territory. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:86–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-86-87

Corresponding author: Ekaterina S. Mozhilevskaya, MD, PhD, Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1706-9472; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

По свидетельству ВОЗ, 153 млн человек в мире имеют нескорректированные аномалии рефракции глаза. По итогам всероссийской диспансеризации можно заключить, что заболеваемость детей и подростков миопией (близорукостью) в нашей стране за прошедшие 10 лет выросла в 1,5 раза. В США и Европе за последние 2–3 десятилетия ее частота увеличилась в 1,5 раза, в Китае, Гонконге и на Тайване – в 2 раза и более [1]. Следует отметить, что на близорукость приходится до 25–30 % аномалий рефракции, а среди детей Приморского края, по нашим данным, – более 40 % [2], и в структуре всей офтальмологической за-

болеваемости населения Приморья миопия занимает лидирующие позиции (рис.).

Уже после 9-й недели эмбрионального развития фиброзная оболочка глаза представлена соединительной тканью, содержащей коллагеновые волокна [3]. В настоящее время известно 19 типов коллагена. Мутации в генах, кодирующих эти белки, приводят к различным вариантам наследственной дисплазии соединительной ткани, часто проявляющимся близорукостью [4]. По нашим наблюдениям, детям с подобной «наследственной миопией» оперативное лечение аномалий рефракции в ряде случаев приходится выполнять в два этапа.

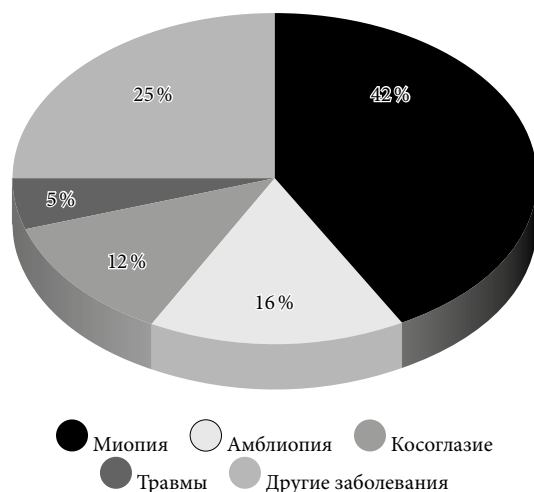


Рис. Структура офтальмологической заболеваемости в Приморском крае в 2019 г. (по данным ККБ № 2).

Так, «малая склеропластика» зачастую не останавливает рост глазного яблока, и при дальнейшем прогрессировании близорукости в 10 % случаев возникает необходимость в «большой склеропластике». Часто некорригированная миопия вследствие ослабленного импульса к аккомодации и конвергенции сочетается с экзофорией – тенденцией к отклонению глаза кнаружи. Коррекция миопии не оказывает влияния на экзофорию. Последняя зачастую усугубляет течение близорукости и вызывает астенопические жалобы [5]. Дети с привычно-избыточным напряжением аккомодации и/или экзофорией входят в группу риска возникновения и прогрессирования близорукости [6].

В детском глазном отделении ККБ № 2 с 1 января по 31 декабря 2019 г. прооперировано 100 детей с миопией средней и высокой степени тяжести. В 38 случаях миопия сопровождалась экзофорией. В 90 наблюдениях при длине передне-заднего отрезка глаза менее 25 мм была выполнена меридиональная склеропластика обоих глаз: 44 операции проведены по поводу миопии средней степени тяжести, 46 – по поводу тяжелой миопии. У 10 пациентов с длиной передне-заднего отрезка глаза более 25 мм, а также ранее пороперированных по поводу близорукости, склеропластика проводилась по Снайдеру–Томпсону (2 операции при миопии средней степени, 8 – при тяжелой миопии). При экзофории 1–2-й степени (25 наблюдений) осуществлялась частичная средняя миотомия наружных прямых мышц глазного яблока. У 13 пациентов с экзофорией 3–4-й степени выполнялась рецессия наружной прямой мышцы глаза на 5 мм.

Заключение

Анализ многочисленных сообщений, приводимых в литературе, показывает, что в абсолютном большинстве

наблюдений (90 %) склеропластика тормозит прогрессирование миопии, но, по данным МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, 10 % пациентов требуется повторная – «бандажирующая» склеропластика по Снайдеру–Томпсону [7]. Мы также наблюдали частое сопровождение миопии экзофорией. У наших пациентов течение заболевания усугублялось наличием астенопических жалоб, невозможностью длительно работать на близком расстоянии, делать уроки. При прогрессирующей миопии – более диоптрии в год – были проведены склероукрепляющие операции, одновременно выполнялись операции по устранению экзофории, что позволило уменьшить гетерофорию и сократить количество этапов оперативного вмешательства.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. WHO: Blindness and vision impairment. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (Accessed November 21, 2019).
2. Титовец В.В., Можилевская Е.С., Рябченко Л.С., Быкова Г.А. Роль детского глазного отделения ККБ № 2 в оказании офтальмологической помощи детям Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;3:99. [Titovets VV, Mozhelevskaya ES, Ryabchenko LS, Bykova GA. The role of the children's eye department in the provision of ophthalmological care to children of the Primorsky Territory. *Pacific Medical Journal*. 2018;3:99 (In Russ).]
3. Рева Г.В., Гапонько О.В., Куликова Е.С., Новиков А.С., Васьченко Е.В. Особенности развития бессудистых структур глаза человека в онтогенезе. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011;10:90. [Reva GV, Gaponko OV, Kulikova ES, Novikov AS, Vashchenko EV. Features of the development of non-convulsive structures of the human eye in ontogenesis. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2011;10:90 (In Russ).] URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=1774> (Accessed April 13, 2020).
4. Mittal SK, Omoto M, Amouzegar A, Sahu A, Rezazadeh A, Kattikireddy KR, et al. Restoration of corneal transparency by mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rep*. 2016;7(4):583–90.
5. *Детская офтальмология. Федеральные клинические рекомендации*. Под ред. Л.А. Катаргиной. М., 2016:175. [Katargina LA, ed. *Pediatric Ophthalmology: Federal Clinical Recommendations*. Moscow; 2016:175 (In Russ).]
6. Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л., Пруссинская С.М. Эффективность препарата «Ирифрин-10 %» в лечении детей с привычно-избыточным напряжением аккомодации. *PMJ Клиническая офтальмология*. 2008;9(3):90–3. [Brzhesky VV, Vorontsova TN, Efimova EL, Prusinskaya SM. The effectiveness of the drug "Irifrin-10%" in the treatment of children with habitually excessive tension of accommodation. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2008;9(3):90–3 (In Russ).]
7. Тарутта Е.П. Близорукость у детей. [Tarutta EP. *Myopia in children* (In Russ).] URL: <http://helmholtzeinstitute.ru/patient/sovety-vrachej/blizorukost-u-detej> (Accessed April 13, 2020).

УДК 616.314.17-089.844:615.462:611.716.1-018.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-88-89

Дисперсный биокомпозит на основе волластонита/гидроксиапатита: остеопластический потенциал с точки зрения рентгенологии

В.И. Апанасевич¹, Е.К. Папынов², И.С. Афонин¹, И.О. Евдокимов³, О.О. Шичалин²,
А.С. Степанюгина¹, Н.Р. Панкратов¹, О.В. Коршунова¹, И.Г. Агафонова⁴, С.В. Зиновьев¹,
Б.И. Гельцер³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ² Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия; ³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; ⁴ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

Цель: оценка регенерации костной ткани альвеолярного отростка при имплантации биокомпозита на основе волластонита/гидроксиапатита (ГАП) в эксперименте. **Материал и методы.** Четирем кроликам-самкам под общим наркозом и местной анестезией выполнена экстракция нижних левых резцов с последующей аугментацией биокомпозитом. Результаты оценивались посредством конусно-лучевой компьютерной томографии. **Результаты.** В первые сутки средняя плотность костной структуры альвеолярной лунки равнялась 37 HU, на 60-е она достигала 1090 HU. Контур альвеолярной лунки не прослеживался уже на 35-е сутки. Признаков остеолитической не наблюдались. **Заключение.** Результат эксперимента подтверждает участие биокомпозита на основе $\text{CaSiO}_3/\text{ГАП}$ в регенерации костной ткани, о чем свидетельствует динамика увеличения объема кости в области альвеол удаленных зубов нижней челюсти подопытных животных.

Ключевые слова: силикат кальция, гидроксиапатит, регенерация кости, эксперимент

Поступила в редакцию 03.03.2020 г. Принята к печати 02.07.2020 г.

Для цитирования: Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Афонин И.С., Евдокимов И.О., Шичалин О.О., Степанюгина А.С., Панкратов Н.Р., Коршунова О.В., Агафонова И.Г., Зиновьев С.В., Гельцер Б.И. Дисперсный биокомпозит на основе волластонита/гидроксиапатита: остеопластический потенциал с точки зрения рентгенологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:88–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-88-89

Для корреспонденции: Афонин Игорь Сергеевич – аспирант Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-5564-7579; e-mail: igor23-45@mail.ru

Dispersed biocomposite based on wollastonite/hydroxyapatite: Osteoplastic potential in terms of radiology

V.I. Apanasevich¹, E.K. Papynov², I.S. Afonin¹, I.O. Evdokimov², O.O. Shichalin², A.K. Stepanyugina¹,
N.R. Pankratov¹, O.V. Korshunova¹, I.G. Agafonova⁴, S.V. Zinoviev¹, B.I. Geltser³

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Institute of Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia; ³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ⁴ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Objective: assessment of the bone tissue regeneration of alveolar ridge during implantation of biocomposite based on wollastonite/hydroxyapatite (HA) in the experiment. **Methods:** Four female rabbits were performed the extraction of lower left incisors under the general and local anesthesia followed by the augmentation with biocomposite. The results were assessed with cone beam computed tomography. **Results:** On the first day, the average density of bone structure of the alveolar socket was 37 HU; on the 60th day, it reached 1090 HU. The contour of the alveolar socket was not already visible on the 35th day. There were no signs of the osteolysis. **Conclusions:** The experiment result confirms the the participation of a CaSiO_3/HA biocomposite in bone tissue regeneration, as evidenced by the dynamics of the increase in bone volume in the alveoli of the removed teeth of the lower jaw of experimental animals.

Keywords: calcium silicate, hydroxyapatite, bone regeneration, experiment

Received: 3 March 2020; Accepted: 2 July 2020

For citations: Apanasevich VI, Papynov EK, Afonin IS, Evdokimov IO, Shichalin OO, Stepanyugina AK, Pankratov NR, Korshunova OV, Agafonova IG, Zinoviev SV, Geltser BI. Dispersed biocomposite based on wollastonite/hydroxyapatite: Osteoplastic potential in terms of radiology. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:88–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-88-89

Corresponding author: Igor S. Afonin, MD, postgraduate student, Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5564-7579; e-mail: igor23-45@mail.ru

Вопрос о закономерностях регенерации костной ткани и рациональном использовании остеопластических материалов до сих пор сохраняет высокую актуальность. Особенно остро он стоит в области стоматологической

практики, где по ряду причин очень часто встречается атрофия альвеолярных отростков и используются синтетические остеопластические материалы с выраженными биоактивными свойствами [1–4]. С целью

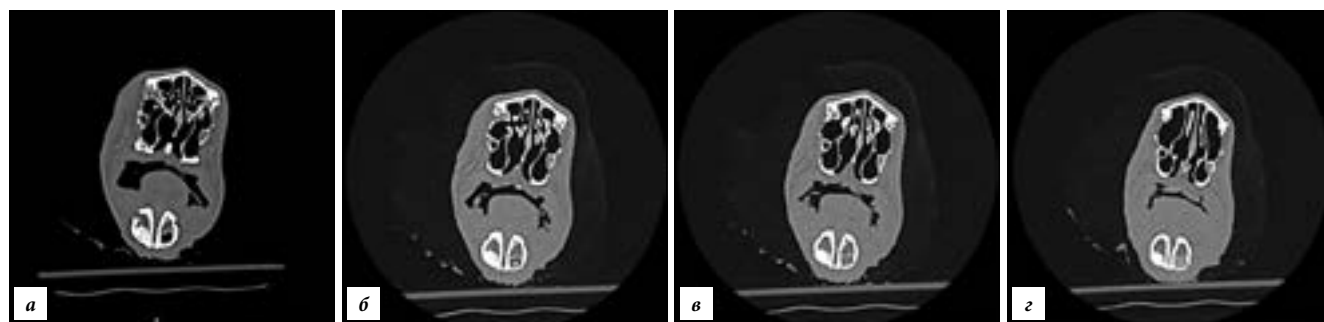


Рис. Динамика рентгенологической картины нижней челюсти кроликов после имплантации биокомпозита в альвеолы: а – после экстракции резца, б – 1-е сутки, в – 30-е сутки, г – 60-е сутки; конусно-лучевая компьютерная томография (пояснения в тексте).

восстановления объема утраченной костной ткани широко применяются методики с использованием остеопластических материалов. К последним относятся и биокомпозит на основе волластонита (CaSiO_3), который допируется синтетическим гидроксиапатитом (ГАП). ГАП при взаимодействии с окружающими костными тканями способен активно выделять ионы Ca^{2+} и SiO_3^{2-} , что делает его материалом выбора для замещения дефектов костной ткани нижней челюсти [3–5].

Цель исследования: оценка регенерации костной ткани альвеолярного отростка при имплантации биокомпозита на основе волластонита/ГАП в эксперименте.

Материал и методы

Четырем кроликам-самкам породы Новозеландский белый массой около 4 кг под общим наркозом и местной анестезией выполнена экстракция нижних левых резцов с последующей аугментацией биокомпозитом «волластонит/ГАП» и ушиванием нерассасывающимся материалом. Операционные раны в течение десяти дней обрабатывались 0,05 % раствором хлоргексидина, после чего швы снимали. Рентгенографическое исследование (конусно-лучевая компьютерная томография) выполнялось на 1-е, 30-е и 60-е сутки эксперимента. Все манипуляции с подопытными животными были проведены в соответствии с Международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным [6].

Результаты исследования

При заполнении альвеол удаленных зубов биокомпозитом наблюдалась рентгенологическая картина его интеграции в альвеолярный матрикс в ходе костной регенерации. Данный процесс развивался без каких-либо признаков истончения и рассасывания костной ткани альвеолярного отростка. В первые сутки средняя плотность костной структуры альвеолярной лунки равнялась 37 HU (Hounsfield units – единиц Хаунсфильда), на 60-е она достигала 1090 HU. Контур альвеолярной лунки не прослеживался уже на

35-е сутки. Признаков остеолита не определялось. Четкая и ровная кортикальная пластинка альвеолярного гребня нижней челюсти фиксировалась на всем протяжении (рис.).

Обсуждение полученных данных

Таким образом, установлено, что после экстракции зубов введение биокомпозита способствует восстановлению кортикальной пластинки альвеолярного гребня нижней челюсти. Результат эксперимента подтверждает участие биокомпозита на основе CaSiO_3 /ГАП в регенерации костной ткани, о чем свидетельствует динамика увеличения объема кости в области альвеол удаленных зубов нижней челюсти подопытных животных.

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

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10107).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВИА, ИСА
Анализ и интерпретация данных – ВИА, ИСА, ИОЕ, ООШ, НРП, ОВК, ИГА

Проверка критически важного интеллектуального содержания – ЕКП, ОВК, СВЗ, ИГА, БИГ

Утверждение для публикации – ВИА, СВЗ, БИГ

Литература / References

- Juhasz JA, Best SM. Bioactive ceramics: Processing, structures and properties. *J Mater Sci.* 2012;47:610–24.
- Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, Carpi A. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(9):487–93.
- Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Mater Today.* 2008;11(5):18–25.
- Dubok VA. Bioceramics – yesterday, today, tomorrow, powder metall. *Met Ceram.* 2001;39:381–94.
- Papynov EK, Shichalin OO, Medkov MA, Grishchenko DN, Portnyagin AS, Merkulov EB, et al. ZrO₂-phosphates porous ceramic obtained via sps-rs “in situ” technique: Bacteria test assessment. *Ceram Int.* 2019;45(11):13838–46.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. doi:10.1001/jama.2013.281053

УДК 616.34-089.86-089.857

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-90-92

Применение отрицательного давления в лечении пациентов с несформированными кишечными свищами

А.Е. Демко, И.М. Батыршин, Ю.С. Остроумова, Д.С. Склизков, Д.В. Фомин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить преимущества терапии локальным отрицательным давлением (ЛОД) в комплексном лечении пациентов с несформированными наружными кишечными свищами. **Материал и методы.** С 2014 по 2019 гг. в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе с применением вакуум-ассистированных методик пролечено 24 пациента. Для сравнения ретроспективно на основе анализа медицинской документации сформирована сопоставимая группа из 23 наблюдений (контроль). **Результаты.** При использовании ЛОД сокращались сроки очищения раны и формирования лапаростомы, создавались условия для ее раннего закрытия. При незначительных размерах лапаростомы использование ЛОД способствовало самостоятельной эпителизации раны вокруг свища. **Заключение.** Применение ЛОД более чем в два раза снижает время формирования лапаростомы, сокращает сроки очищения раны и создает условия для ее закрытия. Хирургическая тактика с применением ЛОД позволяет более чем в три раза снизить количество местных осложнений у пациентов с несформированными кишечными свищами и реже менять комбинации антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: кишечный свищ, лапаростома, локальное отрицательное давление

Поступила в редакцию 08.05.2020 г. Принята к печати 20.07.2020 г.

Для цитирования: Демко А.Е., Батыршин И.М., Остроумова Ю.С., Склизков Д.С., Фомин Д.В. Применение отрицательного давления в лечении пациентов с несформированными кишечными свищами. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:90–2. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-90-92

Для корреспонденции: Батыршин Ильдар Муллаянович – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургических инфекций и научный сотрудник отдела неотложной хирургии Санкт-Петербургского НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3), ORCID: 0000-0003-0241-7902; e-mail: onrush@mail.ru

Negative pressure therapy for management of patients with enterocutaneous fistulas

A.E. Demko, I.M. Batyrshin, J.S. Ostroumova, D.S. Sklizkov, D.V. Fomin

Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Objective: To assess the benefits of negative pressure wound therapy (NPWT) in complex therapy of patients with enterocutaneous fistulas. **Methods:** From 2014 to 2019 in Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 24 patients were managed with vacuum assisted techniques. For comparison, a comparable group of 23 observations (control) was formed retrospectively based on an analysis of medical records. **Results:** When using NPWT, the terms of wound cleansing and the formation of a laparostomy were reduced, and conditions were created for its early closure. With a small laparostomy, the use of NPWT contributed to self-epithelialization of the wound around the fistula. **Conclusions:** The use of NPWT more than halves the time of formation of a laparostomy, shortens the time for cleansing the wound and creates the conditions for its closure. Surgical tactics using NPWT can more than three times reduce the number of local complications in patients with unformed intestinal fistulas and less often change the combination of antibacterial drugs.

Keywords: enterocutaneous fistula, laparostomy, negative pressure wound therapy

Received: 8 May 2020; Accepted: 20 July 2020

For citation: Demko AE, Batyrshin IM, Ostroumova JS, Sklizkov DS, Fomin DV. Negative pressure therapy for management of patients with enterocutaneous fistulas. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:90–2. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-90-92

Corresponding author: Ildar M. Batyrshin, MD, PhD, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (3 Budapeshtskaya St., Saint Petersburg, 192242, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0241-7902; e-mail: onrush@mail.ru

Несформированные наружные кишечные свищи относятся к тяжелым, зачастую фатальным, трудно-корректируемым хирургическим осложнениям, для лечения которых требуется комплексный подход и скоординированная работа группы специалистов. Несформированные кишечные свищи развиваются чаще всего вследствие несостоятельности ранее наложенных анастомозов или после операций по поводу

острой спаечной кишечной непроходимости. Изредка они становятся проявлением конкретных нозологий, таких как, например, воспалительные заболевания кишечника [1]. Несмотря на то, что уже в течение многих лет существует определенная тактика консервативного и хирургического лечения несформированных наружных кишечных свищей, летальность при этой патологии по-прежнему остается высокой

и составляет от 40 до 87 % [2]. Одним из ключевых элементов комплексного подхода к лечению пациентов с наружными кишечными свищами считается местное ведение раны, основные задачи которого – отграничение и защита окружающих тканей от свищевого отделяемого, создание условий для формирования свища или в идеале – его консервативного заживления [3, 4]. Существуют различные методы местного ведения наружных кишечных свищей – от многократных перевязок с применением различных сорбентов или установки пассивных дренажей, калоприемников и раневых мешков до сложных комплексных систем активного дренирования раны и вакуум-ассистированных повязок. Применение локального отрицательного давления (ЛОД) переводит возможности местного ведения раны с несформированными кишечными свищами на совершенно новый уровень и позволяет значительно улучшить результаты лечения. Ряд авторов отмечал возможности не только консервативного закрытия несформированных кишечных свищей при использовании ЛОД, но и пользу методики при раннем закрытии лапаростом с функционирующим кишечным свищем.

Цель настоящего исследования – оценить преимущества терапии ЛОД в комплексном лечении пациентов с несформированными наружными кишечными свищами.

Материал и методы

В городском центре по лечению тяжелого сепсиса НИИ СП им. И.И. Джanelидзе с 2014 по 2019 гг. с применением вакуум-ассистированных методик пролечено 24 пациента с несформированными наружными кишечными свищами (12 мужчин и 12 женщин, средний возраст 57 лет). Для сравнения ретроспективно на основе анализа медицинской документации набрана сопоставимая группа (контроль): 23 пациента с несформированными кишечными свищами, леченные без применения ЛОД (17 мужчин и 6 женщин, средний возраст 52,4 года).

Показанием для применения ЛОД стало наличие одиночного высоко- или среднепродукующего свища, открывающегося в лапаростому площадью более 150 см² – «открытый живот тип 4», по классификации M. Björck [5]. Чаще всего (94 % наблюдений в обеих группах) свищи возникали после операций по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости, вследствие несостоятельности ранее наложенных анастомозов или ушиваний дефектов стенки кишки. Следует отметить, что свищи высокой продукции были у большинства пациентов: 79 и 74 % наблюдений в основной и контрольной группах, соответственно. Тонкокишечные свищи диагностированы в основной и контрольной группах в 21 и 20, свищи 12-перстной кишки – в двух и трех случаях. Кроме этого, в основной группе в одном наблюдении свищ возник из-за несостоятельности илеотрансверзоанастомоза.

Таблица

Динамика раневого процесса при наложении ЛОД

Показатель	Средняя длительность, сутки	
	Группа ЛОД	Контроль
Краевая эпителизация	12	32
Очищение раны	6	18
Фиксация краев раны	9	25

Применялись три методики вакуум-ассистированного ведения: «детская пустышка» (baby nipple system), «кольцо» (ring system), и «Т-дренаж+ЛОД» [6]. Размер лапаростомы оценивался путем подсчета площади контактного отпечатка раны на миллиметровой бумаге. В обеих группах осуществлялась равноценная комплексная системная терапия пациентов по двухэтапному мультидисциплинарному протоколу. Для сравнения эффективности методик оценивались следующие показатели: число осложнений со стороны лапаростомы, динамика и исход раневого процесса.

Результаты исследования

Репаративные процессы при использовании ЛОД характеризовались примерно трехкратным ускорением по всем основным показателям. Так, краевая эпителизация в основной группе регистрировалась на 8–16-й день, а в группе сравнения иногда продолжалась до 38 суток. Очищение раны при использовании ЛОД обычно заканчивалось к десятому дню, а в группе сравнения могло затягиваться до четырех недель; то же можно сказать и о сроках фиксации краев раны – 4–14-й и 12–38-й дни, соответственно (табл.).

Полное самостоятельное заживление лапаростом (при их небольших размерах) зарегистрировано в основной группе в шести (25 %), а в контрольной группе лишь в двух (8,7 %) наблюдениях. Отсутствие эффекта при лечении с применением ЛОД отмечено в основной группе всего лишь у двух пациентов, тогда как при традиционном подходе к лечению полное отсутствие эпителизации ран зафиксировано у восьми человек. Осложнения со стороны лапаростомы в целом развились в 38,3 % наблюдений: дополнительные свищи открылись в одном и трех случаях, аррозивные кровотечения возникли в трех и одиннадцати случаях в основной и контрольной группах, соответственно.

Обсуждение полученных данных

Основной задачей местного ведения раны считается перевод свища из «неуправляемого» в «управляемый», из несформированного – в сформированный. Применение традиционных лечебных методик часто приводит к таким осложнениям, как увеличение количества свищей, аррозивные кровотечения и выраженная

латерализация краев лапаротомной раны. Это в свою очередь может стать причиной свищевого/раневого истощения пациента и присоединения тяжелого сепсиса.

Как показало наше исследование, вакуум-ассистированные повязки дают возможность управлять свищем (достоверная оценка объема потерь жидкости с отделяемым для последующей реинфузии), осуществлять терапию лапаростомы (в т.ч. лечение и профилактику инфекции), что снижает частоту осложнений и летальных исходов. В результате терапии отрицательным давлением сокращаются сроки очищения раны и формирования лапаростомы, создаются условия для ранней свободной аутодермопластики или закрытия раны перемещенным лоскутом. При незначительных размерах лапаростомы (до 200 см²) ЛОД создает условия для самостоятельной эпителизации раны. В дальнейшем это позволяет использовать более простые механизмы контроля свища (калоприемники и obturators), а также значительно упрощает адгезиолизис при последующих реконструктивных операциях.

Заключение

Применение ЛОД позволяет более чем в два раза снизить время формирования лапаростомы, сокращает сроки очищения раны и создает условия для ее закрытия. Хирургическая тактика с применением ЛОД позволяет более чем в три раза снизить количество местных осложнений у пациентов с несформированными наружными кишечными свищами и реже менять комбинации антибактериальных препаратов.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АЕД, ИМБ

Сбор и обработка материала – ЮСО, ИМБ, ДСС, ДВФ

Написание текста – ИМБ

Редактирование – АЕД

Литература / References

1. Assenza M, Rossi D, De Gruttola I, Ballanti C. Enterocutaneous fistula treatment: Case report and review of the literature. *Il Giornale di Chirurgia*. 2018;39(3):143–51.
2. Limengka Y, Jeo WS. Spontaneous closure of multiple enterocutaneous fistula due to abdominal tuberculosis using negative pressure wound therapy: A case report. *J Surg Case Rep*. 2018(1). doi: 10.1093/jscr/rjy001
3. Jerez González JA, Quiñones Sánchez C, Márquez Rodríguez F. Catastrophic abdominal wall after repair of enterocutaneous fistula: A case study. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019;46(4):337–42.
4. Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1111–21.
5. Björck M, Kirkpatrick AW, Cheatham M, Kaplan M, Leppaniemi A, De Waele JJ. Amended classification of the open abdomen. *Scand J Surg*. 2016;105(1):5–10.
6. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Гогия Б.Ш. и др. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;(12):86–95. [Kriger AG, Kubyshev VA, Berelavichus SV, Gorin DS, Kaldarov AR, Gogiya BS, et al. Surgical treatment of patients with small bowel fistula. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;12:86–95 (In Russ).]

УДК 617.735-009.863-085.357

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-93-94

Интраветриальное введение имплантата дексаметазона: анализ клинической эффективности и субъективной удовлетворенности пациентов с посттромботическим макулярным отеком

К.В. Соколов, А.К. Смирнов

Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Цель: анализ клинической эффективности и субъективной удовлетворенности качеством жизни пациентов с посттромботическим макулярным отеком после интравитреального введения препарата «Озурдекс» (дексаметазон). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 33 пациента (33 глаза) в возрасте от 51 года до 75 лет с посттромботическим макулярным отеком сетчатки. Результаты оценивали до интравитреальной имплантации препарата, через день, месяц и три месяца после операции. **Результаты.** Центральная толщина сетчатки значимо уменьшалась уже на первый день после операции, оставаясь примерно на одном уровне через один и три месяца. Подобная же динамика была характерна и для средней толщины сетчатки. Объем макулы через день после операции уменьшался в 1,5 раза. Максимально корригируемая острота зрения в динамике постепенно увеличивалась, оставаясь в среднем на уровне 0,5 дптр через один и три месяца. Субъективная оценка качества жизни (по опроснику VF-14) на протяжении срока наблюдения прогрессивно возрастала, достигая 47,1 балла к концу исследования. **Заключение.** Результаты исследования убедительно свидетельствуют о клинической эффективности интравитреального введения дексаметазона и субъективной удовлетворенности пациентов качеством лечения, как в ранний, так и в поздний постоперационный периоды.

Ключевые слова: озурдекс, толщина сетчатки, объем макулы, острота зрения, качество жизни

Поступила в редакцию 20.05.2020 г. Принята к печати 28.07.2020 г.

Для цитирования: Соколов К.В., Смирнов А.К. Анализ клинической эффективности и субъективной удовлетворенности пациентов с посттромботическим макулярным отеком интравитреальным введением имплантата дексаметазона. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;3:93–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-93-94

Для корреспонденции: Смирнов Алексей Константинович – врач Приморского центра микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е), ORCID: 0000-0003-3161-5334; e-mail: smirnov@primglaz.ru

Intravitreal Dexamethasone implant injection: Analysis of clinical efficacy and subjective satisfaction of patients with post-thrombotic macular edema

K.V. Sokolov, A.K. Smirnov

Primorskiy Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Objective: Analysis of clinical efficacy and subjective satisfaction of patients with post-thrombotic macular edema after intravitreal administration of Ozurdex (dexamethasone). **Methods:** The study included 33 patients (33 eyes) aged from 51 to 75 years with post-thrombotic macular retinal edema. The results were assessed before the intravitreal implantation, after one day, after a month, and three months later after the surgery. **Results:** The central retinal thickness significantly decreased on the first day after the surgery remaining almost the same after one and three months. The average retinal thickness had the similar dynamics. The macular volume reduced by 1.5 times in a day after the surgery. The maximum corrected visual acuity gradually increased over the time, remaining on average at the level of 0.5 diopters after one and three months. The subjective evaluation of quality of life (according to the VF-14 questionnaire) during the observation period progressively increased reaching 47.1 points by the end of the study. **Conclusions:** The study findings convincingly indicate the clinical efficacy of the intravitreal administration of dexamethasone and the subjective satisfaction of patients with the quality of treatment both in the early and late postoperative periods.

Keywords: Ozurdex, retinal thickness, macular volume, visual acuity, quality of life

Received: 20 May 2020; Accepted: 28 July 2020

For citation: Sokolov KV, Smirnov AK. Intravitreal Dexamethasone implant injection: Analysis of clinical efficacy and subjective satisfaction of patients with post-thrombotic macular edema. *Pacific Medical Journal.* 2020;3:93–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-93-94

Corresponding author: Alexey K. Smirnov, MD, Primorskiy Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St., Vladivostok, 690080, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3161-5334; e-mail: smirnov@primglaz.ru

Тромбозы ретинальных вен, которые могут приводить к полной или частичной потере зрения, составляют около 60 % всей сосудистой патологии глаза [1].

Основной причиной снижения зрительных функций при этом состоянии служит макулярный отек. В настоящее время для его лечения применяется

интравитреальный способ введения препаратов. В результате создается высокая концентрация действующего вещества в зоне поражения, что позволяет в короткие сроки достичь желаемого эффекта [2]. Один из таких препаратов – имплантат дексаметазона для интравитреального введения «Озурдекс» (Allergan Pharmaceuticals, Ирландия) [3–5]. Целью настоящего исследования стал анализ клинической эффективности и субъективной удовлетворенности качеством жизни пациентов с посттромботическим макулярным отеком после интравитреального введения препарата «Озурдекс».

Материал и методы

В исследовании приняли участие 33 пациента (33 глаза) в возрасте от 51 года до 75 лет с посттромботическим макулярным отеком давностью от одного до трех месяцев. Во всех случаях проводились визометрия и оптическая когерентная томография (Optovue RTVue-100). Для оценки субъективных показателей качества жизни использовали опросник VF-14 (Visual Function 14) [6]. Обследование проводили до операции, через день, месяц и три месяца после интравитреального введения дексаметазона. Анализировали центральную толщину сетчатки, среднюю толщину сетчатки, объем макулы, максимально корригируемую остроту зрения. Среднюю толщину сетчатки рассчитывали, как среднюю арифметическую от значений толщины сетчатки в девяти сегментах макулярной области. Результаты приведены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm s$).

Результаты исследования

Центральная толщина сетчатки, которая до операции равнялась $607 \pm 153,3$ мкм, значительно уменьшалась уже на первый день после операции ($336,9 \pm 83,6$ мкм), оставаясь примерно на одном уровне – $309,6 \pm 76,7$ и $314,2 \pm 82,6$ мкм – через один и три месяца. Подобная же динамика была характерна и для средней толщины сетчатки: $493,2 \pm 118$, $320,7 \pm 70,2$, $304,3 \pm 68,5$ и $318,2 \pm 71,2$ мкм – исходно, на первый день, через один и три месяца после интравитреального введения дексаметазона. Объем макулы через день после операции уменьшился в 1,5 раза – с $11,4 \pm 3$ до $7,5 \pm 1,6$ мм³, – оставаясь примерно на одном уровне в последующем: $7,3 \pm 1,6$ и $7,6 \pm 1,5$ мм³ через один и три месяца. Максимально корригируемая острота зрения в динамике постепенно увеличивалась: с $0,3 \pm 0,1$ до $0,4 \pm 0,2$ дптр через день, оставаясь на уровне $0,5 \pm 0,2$ дптр (от 0,02 до 0,9 дптр) в последующем. Субъективная оценка качества жизни, равная в среднем до операции 19,5 балла, через день, месяц и три месяца после вмешательства прогрессивно возрастала: 30,4, 44,2 и 47,1 балла, соответственно.

Таким образом, тенденция к быстрому улучшению средних показателей эффективности интравитреального введения дексаметазона фиксировалась уже на первый день после операции с сохранением стабильного результата в течение всего периода наблюдения.

Обсуждение полученных данных

Выраженный анатомический и функциональный эффект после имплантации препарата «Озурдекс» регистрируется практически сразу после операции, нарастает в течение месяца и сохраняется на протяжении трех месяцев. Интравитреальная имплантация дексаметазона демонстрирует высокую эффективность в динамике повышения остроты зрения и уменьшения отека сетчатки. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о клинической эффективности «Озурдекса», субъективной удовлетворенности пациентов качеством лечения, как в ранний, так и в поздний постоперационный периоды.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Бадажков Е.Г., Кулагина А.В., Кучер Е.Г. Анализ клинической эффективности комплексного лечения посттромботической ретинопатии с помощью интравитреального введения препарата «Озурдекс» и лазерной коагуляции сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;2:92. [Badazhkov EG, Kulagina AV, Kucher EG. Analysis of the clinical efficacy of the complex treatment of post-thrombotic and retinopathy using the intravitreal use of the drug "Osurdex" and laser retinal coagulation. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2015;2:92 (In Russ).]
2. Перевозчиков П.А., Комиссаров А.В., Иванова К.В. Опыт применения препарата «Озурдекс» в комплексном лечении тромбоза вен сетчатки с отеком макулярной зоны. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;1:216–9. [Perevozchikov PA, Komissarov AV, Ivanova KV. The experience of using the drug Ozurdex in the complex treatment of retinal vein thrombosis with edema of the macular zone. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2017;1:216–9 (In Russ).]
3. Артемьева О.В., Самойлов А.Н., Жернаков С.В. Описание опыта клинического применения препарата Озурдекс. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013;3:104–8. [Artemyeva OV, Samoilov AN, Zhernakov SV. Description of the clinical experience of the drug Ozurdex. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2013;3:104–8 (In Russ).]
4. Burkholder BM, Moradi A, Thorne JE, Dunn JP. The dexamethasone intravitreal implant for noninfectious uveitis: Practice patterns among uveitis specialists. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(6):444–53.
5. Nobre-Cardoso J, Champion E, Darugar A, Fel A, Lehoang Ph, Bodaghi B. Treatment of noninfectious uveitic macular edema with the intravitreal Dexamethasone implant. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;25(4):447–54.
6. Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, Javitt JC, Sharkey P, Casard SD, et al. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(5):630–8.

УДК 617.7:614.2(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-95-98

Основные проблемы организации первичной специализированной офтальмологической помощи в Приморском крае и возможные пути их решения на региональном уровне

Л.П. Догадова^{1, 2}, С.Н. Бениова², Е.А. Абдуллин², А.С. Хохлова², Н.В. Филина^{1, 2}¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

При анализе показателей первичной медико-санитарной специализированной помощи в области офтальмологии в Приморском крае выявлены основные проблемы: дефицит врачебных кадров, недостаточная оснащенность рабочих мест в специализированных кабинетах, отсутствие современного диагностического оборудования в медицинских организациях 1-го и 2-го уровней. Для решения этих проблем на основе региональной программы «Модернизация первичного звена здравоохранения», разработана программа «Развитие офтальмологической службы в системе здравоохранения Приморского края», в которой определены цели, задачи и ожидаемые результаты проводимых мероприятий.

Ключевые слова: офтальмология, первичная специализированная медико-санитарная помощь, статистический отчет, кадры, оснащение

Поступила в редакцию 15.05.2020 г. Принята к печати 08.06.2020 г.

Для цитирования: Догадова Л.П., Бениова С.Н., Абдуллин Е.А., Хохлова А.С., Филина Н.В. Основные проблемы организации первичной специализированной офтальмологической помощи в Приморском крае и возможные пути их решения на региональном уровне. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:95–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-95-98

Для корреспонденции: Догадова Людмила Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии и оториноларингологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), внештатный офтальмолог Дальневосточного федерального округа, ORCID: 0000-0002-1498-9820; e-mail: ldogadova@mail.ru

The basic problems of primary specialized ophtalmic care in Primorsky territory and possible ways of their solution at the regional level

L.P. Dogadova^{1, 2}, S.N. Beniova², E.A. Abdullin², A.S. Khokhlova², N.V. Filina^{1, 2}¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional clinical hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Summary: When analyzing indicators of primary medical specialized ophtalmic care in Primorsky territory, the main problems were detected: medical staff shortage, insufficient equipment of workplaces in specialized rooms, lack of modern diagnostic equipment in medical organizations of the 1st and 2nd levels. A program “The development of ophtalmic services in the system of healthcare of Primorsky territory” was designed in which goals, objectives and expected results are defined to solve these problems according to the regional program “Primary healthcare modernization”.

Keywords: ophtalmology, primary specialized health care, statistical report, personnel, equipment

Received: 15 May 2020; Accepted: 8 June 2020

For citation: Dogadova LP, Beniova SN, Abdullin EA, Khokhlova AS, Filina NV. The basic problems of primary specialized ophtalmic care in Primorsky territory and possible ways of their solution at the regional level. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:95–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-95-98

Corresponding author: Ludmila P. Dogadova, MD, PhD, associate professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1498-9820; e-mail: ldogadova@mail.ru

В отечественном здравоохранении, в том числе в клинической офтальмологии, достигнуты значительные успехи: внедряются новые методы диагностики, лечение социально значимых заболеваний глаз проводится с позиций доказательной медицины, разрабатываются клинические рекомендации. Медицинские учреждения, особенно стационарного типа, приобретают современное диагностическое и лечебное оборудование. Изменяется система отчетности: внедрены клинко-диагностические стандарты, разработаны тарифы, по

которым проводится оплата за конкретно выполненные услуги. Вся система здравоохранения подчинена фондам обязательного медицинского страхования, которые создали свою схему учета и отчетности. На этом фоне значительно вырос уровень оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной офтальмологической помощи в ведущих медицинских организациях России. Тем не менее в первичном звене здравоохранения сохраняется относительно низкая доступность для населения первичной

Таблица 1

Основные показатели кадрового потенциала офтальмологической службы Приморского края в 20016–2019 гг.

Показатель		2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Численность врачей, абс.		132	128	121	127
Кол-во штатных должностей врачей, абс.		188,7	188,0	185,2	193,7
Кол-во занятых должностей, абс.		165,75	148,50	148,00	148,75
Кол-во врачей на амбулаторном приеме ^а	абс.	95	100	105	101
	%	78,0	78,5	80,0	79,0
Коэффициент совместительства врачей ^б		1,4	1,5	1,4	1,3
Укомплектованность врачебных должностей, % ^в		87,8	79,5	80,0	84,0
Кол-во штатных должностей среднего медперсонала, абс.		86	88	89	84
Кол-во занятых должностей среднего медперсонала, абс.		73	70	75	71
Офтальмологическая заболеваемость взрослых, на 100 тыс. населения	общая ^г	9789,3	8670,2	8906,5	8111,5
	первичная ^д	3890,5	3006,3	2905,6	2545,7

^а Показатель по РФ – 73%.^б Показатель по РФ – 1,3.^в Показатель по РФ – 91%.^г Показатель по РФ – 10370,9.^д Показатель по РФ – 3161,1.

специализированной помощи. Основные проблемы здесь – неуккомплектованность кадрами и низкий уровень оснащенности, что в сочетании с высокой интенсивностью работы врача (14 мин. на прием одного пациента) и отсутствием современного диагностического оборудования в амбулаторно-поликлинических условиях ухудшает качество медицинской помощи, что ведет к росту инвалидности и числа запущенных форм заболеваний [1].

Для анализа особенностей организации первичной медико-санитарной специализированной офтальмологической помощи в Приморском крае использованы данные статистических отчетов медицинского информационно-аналитического центра, территориального фонда обязательного медицинского страхования и справочников Минздрава РФ, а также данные государственного доклада по Приморскому краю.

В Приморье первичная медико-санитарная специализированная офтальмологическая помощь оказывается в 93 кабинетах (89 кабинетов первого и 4 кабинета второго уровня). При анализе кадрового потенциала амбулаторно-поликлинического звена выявлено явное несоответствие нормативного числа специалистов: в среднем на одного врача-офтальмолога приходится 15748 населения Приморского края вместо 10000 человек, положенных по приказу МЗ РФ от 12.11.2012 г. № 902н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты». Таким образом, кадровый дефицит врачей-офтальмологов в регионе составляет 66 единиц (33 %). Вследствие этого отмечается дисбаланс показателей общей и первичной офтальмологической заболеваемости в крае и Российской Федерации (табл. 1). Также в Приморском крае зарегистрировано

самое низкое число посещений врача-офтальмолога среди субъектов федерации Дальневосточного федерального округа, что указывает на недостаточную доступность офтальмологической помощи (табл. 2). Только шесть специализированных кабинетов в крае соответствует полному объему оснащенности согласно приказу Минздрава РФ от 12.11.2012 г. № 902н, в четырнадцати кабинетах имеются компьютерные периметры, в пяти – пневмотонометры, остальные офтальмологические кабинеты укомплектованы «рутинным набором»: пробные линзы с оправами и принадлежностями, таблицы для определения цветоощущения, щелевые лампы, тонометры Маклакова, периметры Ферстера.

Аналогичная ситуация зафиксирована во многих регионах страны. Эти данные позволили определить основные проблемы организации офтальмологической службы, от которых зависит доступность и качество оказываемой помощи [5, 6]. В связи с этим на заседании Совета Президента РФ по стратегическому развитию и национальным проектам 24.12.2018 г. был утвержден паспорт национального проекта «Здравоохранение», который включает восемь федеральных проектов, в том числе: «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров», «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» (Указ Президента РФ от 07.05.2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»). На основе данных документов в Приморском крае создана региональная программа «Модернизация первичного звена здравоохранения» и ее паспорт на 2020–2024 гг. Региональная программа направлена

Таблица 2

Посещаемость офтальмологических кабинетов в Дальневосточном федеральном округе (ДФО)
в 2017–2018 гг. [2–4]

Субъект РФ	Среднее число посещений на одного жителя, абс.					
	всего		по поводу заболеваний		профилактических	
	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.
Республика Бурятия	8,2	8,2	5,0	4,9	3,19	3,24
Республика Саха	9,0	9,2	5,7	5,7	3,25	3,49
Забайкальский край	8,0	8,1	4,3	4,4	3,61	3,75
Камчатский край	8,6	8,7	5,2	5,1	3,40	3,58
Приморский край	7,8	7,7	5,0	5,1	2,75	2,68
Хабаровский край	9,8	9,7	6,7	6,5	3,07	3,21
Амурская область	9,5	9,6	5,7	5,7	3,82	3,90
Магаданская область	10,5	10,2	5,7	5,4	4,79	4,85
Сахалинская область	9,9	9,5	6,2	6,0	3,70	3,51
Еврейская АО	8,6	8,4	5,9	5,7	2,71	2,65
Чукотский АО	11,4	11,1	5,5	5,3	5,83	5,77
ДФО	9,0	8,7	5,7	5,4	3,21	3,33
РФ	8,4	8,4	5,5	5,5	2,85	2,88

на ликвидацию дефицита медицинских кадров, устранение дисбаланса в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную и скорую медицинскую помощь. В ней декларируется необходимость достижения укомплектованности врачебных должностей и должностей среднего медицинского персонала до 90,9 и 95 %, соответственно, увеличения обеспеченности населения врачами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторных условиях, к 31 декабря 2024 г.

Учитывая ситуацию, сложившуюся с оказанием офтальмологической помощи в Приморском крае, краевому Законодательному собранию, администрации Приморского края и Министерству здравоохранения края был представлен проект региональной программы «Развитие офтальмологической службы в системе здравоохранения Приморского края». Программа составлена на основании уже имеющихся нормативных актов и документов: федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации», приказ Минздрава РФ от 12.11.2012 г. № 902н «О порядке оказания медицинской помощи при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты взрослому населению», постановления Правительства РФ «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на плановый период 2019 и 2020 гг.», «Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Приморском крае на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг.». В региональной программе, посвященной развитию офтальмологической службы, определены средние нормативы объемов и критерии доступности

и качества медицинской помощи, регламентированы деятельность, структура и рекомендованы штаты офтальмологических организаций.

Цели программы: повышение эффективности, доступности и качества офтальмологической помощи населению Приморского края, диспансеризация населения по профилю «офтальмология» с выделением групп риска по развитию заболеваний глаза и его придаточного аппарата с разработкой индивидуальных программ реабилитации, снижение инвалидности по зрению, развитие преемственности в работе врачей-офтальмологов первичного звена и врачей-офтальмологов на 2-м и 3-м уровнях оказания медицинской помощи, мероприятия по укомплектованию врачами медицинских организаций первичного звена.

Задачи программы:

1. Создание на территории края четырех межрегиональных амбулаторных офтальмологических центров в городах Находка, Уссурийск, Спасск и поселке Кавалерово.
2. Организация работы Приморского краевого офтальмологического центра для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной офтальмологической помощи жителям Владивостока и Приморского края и осуществление организационно-методического руководства офтальмологической службой края.
3. Оснащение межрегиональных амбулаторных офтальмологических центров и Приморского краевого офтальмологического центра в соответствии с порядком оказания офтальмологической помощи.
4. Проведение телемедицинских консультаций медицинских организаций Приморского края.

Ожидаемые результаты реализации региональной программы к 31.12.2021 г.: увеличение доли посещений врача-офтальмолога с профилактической целью с 28 до 38 %, снижение инвалидности по зрению с 5 до 4,7 на 10 тыс. населения, увеличение обеспеченности врачами-офтальмологами с 0,84 до 0,9 на 10 тыс. населения.

Данная программа утверждена на всех уровнях, обеспечено ее финансирование, близится к завершению строительство амбулаторно-поликлинического диагностического центра в составе офтальмологического центра Краевой клинической больницы № 2. В данном структурном подразделении, кроме уже имеющихся центра микрохирургии глаза, лазерного центра, детского микрохирургического отделения и кабинета неотложной помощи, предусмотрены кабинеты функциональной диагностики с оптической когерентной томографией, ультразвуковыми и электрофизиологическими методами исследования, кабинет патологии сетчатки, диагностическая служба оказания помощи детскому населению.

Таким образом, на основе нормативных актов и документов федерального и регионального уровней реализуются возможности модернизации и повышения доступности офтальмологической службы не только для городов, но и для отдаленных районов Приморского края.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЛПД, СНБ

Сбор и обработка материала – ЛПД, АСХ

Статистическая обработка – НВФ

Написание текста – ЛПД, ЕАА

Редактирование – СНБ

Литература / References

1. Новолодский А.И., Таевский Б.В., Кицул И.С. Современные подходы к оценке соответствия деятельности офтальмологической службы Иркутской области требованиям порядка оказания медицинской помощи. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;5:64–6. [Novolodskij AI, Taevskij BV, Kicul IS. Modern approaches to the assessment of the compliance of ophthalmological service of Irkutsk region to the requirements for medical treatment procedure. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;5:64–6 (In Russ).]
2. *Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник*. М.: Росстат, 2017:170 [*Health care in Russia. 2017. Statistical Compilation*. Moscow: Rosstat; 2017:170 (In Russ).]
3. *Здравоохранение в России. 2018: статистический сборник*. М.: Росстат, 2018:170 [*Health care in Russia. 2018. Statistical Compilation*. Moscow: Rosstat; 2018:170 (In Russ).]
4. *Здравоохранение в России. 2019: статистический сборник*. М.: Росстат, 2019:170 [*Health care in Russia. 2019. Statistical Compilation*. Moscow: Rosstat; 2019:170 (In Russ).]
5. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):8–12. [Neroev VV. Eye care management in Russian Federation. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(6):8–12 (In Russ).]
6. Никитина О.Г., Кочорова Л.В. Современные проблемы организации амбулаторной офтальмологической медицинской помощи в крупном городе. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3:252–4. [Nikitina OG, Kochorova LV. Sovremennye problemy organizacii ambulatornoj oftal'mologicheskoy medicinskoj pomoshhi v krupnom gorode. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;3:252–4 (In Russ).]

УДК 616.731:577.1:617.735-007.21]-073.756.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-99-100

Диагностика глубоких друз зрительного нерва и гипоплазии макулярной зоны сетчатки

Н.А. Шульгина^{1,2}, М.А. Таранец², Н.П. Ходыкина², М.М. Гурьева³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ² Владивостокский клинико-диагностический центр, Владивосток, Россия; ³ Центр охраны материнства и детства, Владивосток, Россия

На клиническом примере продемонстрирована диагностическая ценность оптической когерентной томографии и статической автоматической периметрии в постановке диагноза частичной атрофии зрительного нерва при его врожденных глубоких друзах и гипоплазией макулы у пациента 22 лет.

Ключевые слова: друзы зрительного нерва, гипоплазия макулярной зоны, наблюдение их практики

Поступила в редакцию 16.05.2020 г. Принята к печати 04.06.2020 г.

Для цитирования: Шульгина Н.А., Таранец М.А., Ходыкина Н.П., Гурьева М.М. Диагностика глубоких друз зрительного нерва и гипоплазии макулярной зоны сетчатки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:99–100. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-99-100

Для корреспонденции: Шульгина Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-3105-2562; e-mail: fobos77757@mail.ru

Diagnosis of deep optic nerve drusen and hypoplasia of the macular region of the retina

N.A. Shulgina^{1,2}, M.A. Taranets², N.P. Khodykina², M.M. Gurieva³

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Vladivostok Clinical Diagnostic Center, Vladivostok, Russia;

³ Center for Maternal and Child Welfare, Vladivostok, Russia

Summary: A clinical example demonstrates the diagnostic value of optical coherence tomography and static automatic perimetry in the diagnosis of partial atrophy of the optic nerve with its congenital deep drusen and macular hypoplasia in a 22-year-old patient.

Keywords: optic nerve drusen, hypoplasia of macular region, practice observation

Received: 16 May 2020; Accepted: 4 June 2020

For citation: Shulgina N.A., Taranets M.A., Khodykina N.P., Gurieva M.M. Diagnosis of deep optic nerve drusen and hypoplasia of the macular region of the retina. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:99–100. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-99-100

Corresponding author: Natalia A. Shulgina, MD, PhD, assistant, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690950, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3105-2562; e-mail: fobos77757@mail.ru

Причиной несоответствия остроты зрения возрастной норме при прозрачных оптических средах глаза и офтальмоскопически неизмененных сетчатке и диске зрительного нерва служат нарушения рефракции. Исследовать рефракцию глаза ребенка в условиях циклоплегии методом скиаскопии возможно с первых месяцев жизни. Несоответствие рефракции возрастной норме ведет к снижению остроты зрения и квалифицируется как рефракционная амблиопия. Если оптическая коррекция и аппаратное лечение рефракционной амблиопии не способствуют повышению остроты зрения, то вероятными становятся врожденные изменения на уровне макулярной зоны сетчатки или диска зрительного нерва. Дистрофические очаги в макулярной зоне, миелиновые волокна, ямки и поверхностные друзы диска зрительного нерва видны офтальмоскопически и могут быть подтверждены методом оптической когерентной томографии [1–4]. С появлением оптической когерентной томографии и компьютерной периметрии

стало возможным выявление офтальмоскопически недиагностируемой врожденной патологии – гипоплазии макулы и глубоких друз зрительного нерва [5–7]. Приводим собственное наблюдение.

Пациент М., 22 лет, направлен для обследования во Владивостокский офтальмологический клинико-диагностический центр из военкомата. На момент обследования предъявлял жалобы на снижение остроты зрения на левом глазу. В возрасте трех, четырех и пяти лет обследовался и лечился у детского офтальмолога с диагнозом: дальнозоркость слабой степени обоих глаз, рефракционная амблиопия левого глаза.

При осмотре острота зрения правого глаза 0,9, с миопической коррекцией в 0,5 диоптрии – 1,0. Острота зрения левого глаза 0,09, не корригируется. Положение глаз в орбитах правильное, движения в полном объеме. Оптические среды (роговицы, влага передней камеры, хрусталики и стекловидное тело) обоих глаз прозрачные. Глазное дно: границы дисков зрительных нервов четкие, с легким побледнением височных половин. Ход и калибр сосудов сетчатки не изменен. В макулярной зоне и на периферии сетчатки дистрофических очагов

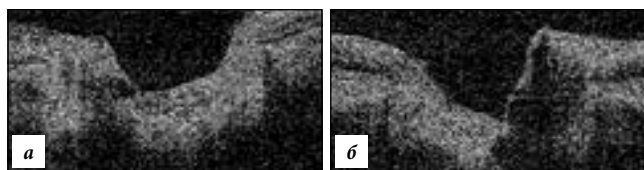


Рис. 1. Оптическая когерентная томография зрительного нерва:
а – левый глаз, б – правый глаз (пояснения в тексте).

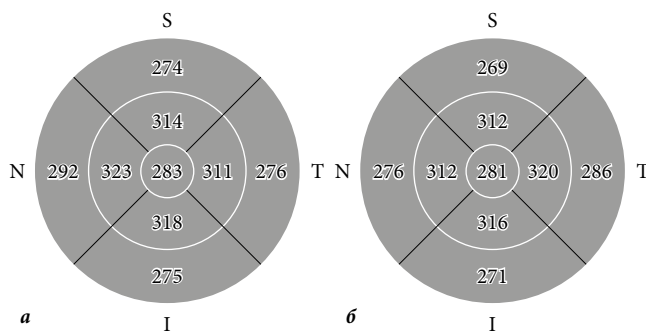


Рис. 2. Оптическая когерентная томография макулярной зоны:
а – левый глаз, б – правый глаз (пояснения в тексте).

не обнаружено. Фовеальный и парамаккулярный рефлексы отсутствуют.

Рефракция скиаскопически в условиях циклоплегии на оба глаза продемонстрировала близорукость в пределах 1,0 и 0,5 диоптрии в вертикальном и горизонтальном меридианах, что совпадало с данными авторефрактометрии. Учитывая одинаковый офтальмологический статус при разной остроте зрения на оба глаза, пациенту были проведены дополнительные обследования.

Электрофизиологическое исследование на правом глазу соответствовало норме: порог электрической чувствительности – 180 мкА, электрическая лабильность – 46 Гц. На левом глазу обнаружены грубые нарушения проводимости по зрительному нерву: 400 мкА и 42 Гц, соответственно.

По данным статической автоматизированной периметрии на периметре Octopus в правом глазу выявлено сужение поля зрения в носовом сегменте на 15°, относительные скотомы в нижне-носовом сегменте от 20° до 35° от точки фиксации и в верхне-височном сегменте в 12° от точки фиксации. В левом глазу – сужение периферической границы в носовом меридиане на 10°, множественные относительные скотомы в парacentральной зоне. Средняя потеря светочувствительности (MD) и среднеквадратичное отклонение (sLV) на правом и левом глазах, соответственно: 5,1 и 5,0 дБ и 5,1 и 3,7 дБ.

При оптической когерентной томографии выявлена врожденная аномалия развития диска зрительного нерва справа (глубокие друзы) с небольшой проминенцией его верхне-височной границы (рис. 1). С обеих сторон определялась выраженная экскавация дисков зрительных нервов, причем слева – со сдвигом к височной половине. Толщина слоя нервных волокон в головке зрительного нерва на правом глазу 87,74 мкм (уменьшение 1-й степени), на левом глазу – 91,96 мкм. Толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки в области макулы соответствовала уменьшению 1-й степени и на правом и левом глазах составила, соответственно, 86,6 и 85,3 мкм. Доля потерь ганглиозных клеток справа оказалась больше – 10,1 % (слева – 8,7 %). Профили сетчатки и пигментный эпителий были сохранены на обоих глазах, но область фовеальной ямки оказалась больше утолщена слева (рис. 2). Также слева

определены гипоплазия макулы и затруднение центральной фиксации. При тонометрии по Маклакову внутриглазное давление справа 17, слева – 18 мм рт. ст.

По результатам обследования обоснован диагноз: частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз, амблиопия высокой степени левого глаза. Данная патология объяснялась наличием глубоких друз зрительного нерва справа и гипоплазией фовеальной зоны сетчатки слева. Рекомендованы консультация невролога и доплерография сосудов головного мозга для исключения частичной атрофии зрительных нервов центрального генеза. Назначены препараты, обладающие ретино- и нейропротекторным действием. Пациенту указано на необходимость динамического наблюдения.

Данный клинический случай демонстрирует правомерность диагностики рефракционной амблиопии у детей с некорректируемым снижением остроты зрения без значительных нарушений рефракции или без снижения прозрачности оптических сред глаза. В подобных ситуациях следует проводить оптическую когерентную томографию зрительного нерва и макулярной зоны и статическую автоматическую периметрию. Эти исследования позволяют сформулировать клинический диагноз, основанный на морфологических данных и степени функциональных нарушений, что во многом определяет тактику дальнейшего наблюдения и лечения, направленных на стабилизацию зрительных функций.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. You Q, Xu L, Wang Y, Jonas J. Prevalence of optic disc drusen in an adult Chinese population. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(2):227–8
2. Вит В.В. *Строение зрительной системы человека*. М.: Астропринт, 2003:664 [Vit VV. *The structure of the human visual system*. Moscow: Astroprint; 2003:664 (In Russ).]
3. Шпак А.А. *Оптическая когерентная томография: проблемы и решения*. М.: Офтальмология, 2019:148 [Shpak AA. *Optical coherence tomography: Problems and resolutions*. Moscow: Ophthalmology; 2019:148 (In Russ).]
4. Азнабаев Б.М., Мухаммадеев Т.Р., Дибеев Т.И. *Оптическая когерентная томография + ангиография глаза*. М.: Август Борг, 2015:252 [Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Dibaev TI. *Optical coherence tomography + angiography of the eye*. Moscow: August Borg; 2015:252 (In Russ).]
5. Шуко А.Г., Самсонов Д.Ю., Жукова С.И., Юрьева Т.Н. Диагностика друз зрительного нерва у детей. *Офтальмология*. 2015;4:40–5. [Schuko AG, Samsonov DYU, Zhukova SI, Yuryeva TN. Diagnosis of friends of the optic nerve in children. *Ophthalmology*. 2015;4:40–5 (In Russ).]
6. Spalding JM. Visual-field loss with optic nerve drusen and ocular hypertension: A case report. *Optometry*. 2002;73(1):24–32.
7. Racette L, Fischer M, Bebie H, Hollo H, Johnson CA, Matsumoto C. *Дайджест поля зрения. Обзор методов периметрии на примере периметра Octopus* / под ред. Ю.А. Арефьевой; пер. с англ. А.Б. Галимовой, Ю.А. Арефьевой. М.: Апрель, 2018:296 [Racette L, Fischer M, Bebie H, Hollo H, Johnson CA, Matsumoto C. *Visual Field Digest. A guide to perimetry and the Octopus perimeter*. 7th Edition. Moscow: April; 2018:296 (In Russ).]