

Тихоокеанский медицинский журнал

2021, № 3 (85)

Июль–сентябрь 2021 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: **Мельников В.Я.**, д-р. мед. наук, проф., **Федяшев Г.А.**, 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),

Министерство 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 20.09.2021

Отпечатано 30.09.2021. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 990. 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, 2021

Pacific Medical Journal

2021, No. 3

July–September, 2021

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: **Melnikov V.Ya.**, MD, PhD, Prof., **Fediashev G.A.**, 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)
Ministry of Health of Primorsky Krai
(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 September 20, 2021
Printed September 30, 2021
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 990.
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, 2021

Обзоры

- Егоров А.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Гусев А.Н.
Новые возможности нейропротекторной терапии при дегенеративных и ишемических поражениях сетчатки и зрительного нерва..... 5
- Соловьев А.И., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Григорьев Д.В., Адоева Е.Я., Левко М.А., Кравцов В.Ю.
Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу11
- Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Есина М.А., Павлющенко Л.В.
Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов 17
- Колдаев В.М., Кропотов А.В.
Антоцианы в практической медицине..... 24
- Филина Н.В., Альбрандт К.Ф., Гиренок Е.В., Шамрай В.С.
Актуальные представления об идиопатическом негранулематозном воспалении орбиты..... 29

Оригинальные исследования

- Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л.
Клинические варианты послеоперационной дислокации интраокулярных линз, их частота и риск интраокулярных осложнений 32
- Чертков В.М., Коцюба А.Е., Невзорова В.А.
Биомикроскопия микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у курящих людей старшего возраста 35
- Саликова А.А., Пономарчук С.Г., Плаксен Н.В.
Изучение химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae) 40
- Кондрашова Е.А., Невзорова В.А., Кондрашов Д.В., Шестакова Н.В.
Вопросы унификации доклинической диагностики поражения миокарда у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией..... 45
- Булычева Е.В., Жданова О.М., Сетко И.А.
Функциональная организация когнитивной деятельности учащихся старшего школьного возраста, обусловленная типом межполушарной асимметрии головного мозга 49
- Салко И.Н., Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С.
Течение I триместра беременности у женщин с первичной олигоменореей после прегравидарной подготовки с использованием гестагенов и иглорефлексотерапии..... 55
- Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Пономарчук С.Г., Логунова Л.Н., Ли О.Н., Мотлукх Е.А.
Биохимические маркеры влияния сока шикши черной (*Empetrum nigrum*) на течение аллоксанового диабета..... 59

Методика

- Егоров В.В., Поступаев А.В., Поступаева Н.В.
Микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией биорезорбируемого дренажа в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы..... 63
- Закирова Г.З., Миннегалиева А.З.
Хирургическое лечение атрофии зрительного нерва у детей: методики, эффективность 67

Организация здравоохранения

- Будаев Б.С., Банзарова Л.П., Богданова О.Г., Тармаева И.Ю.
Анализ смертности населения от злокачественных новообразований на региональном уровне71

Reviews

- Egorov A.V., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Gusev A.N.
New opportunities of neuroprotective therapy in degenerative and ischemic lesions of the retina and the optic nerve..... 5
- Solovlev A.I., Kulicov A.N., Churashov S.V., Grigorev D.V., Adoeva E.Y., Levko M.A., Kravtsov V.Y.
Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus.....11
- Filimonova E.E., Sorokin E.L., Esina M.A., Pavlyushchenko L.V.
Application of beta-adrenoblockers in patients with glaucoma, possibilities of predicting and minimizing risk of side effects 17
- Koldaev V.M., Kropotov A.V.
Anthocyanins in practical medicine 24
- Filina N.V., Albrandt K.F., Girenok E.V., Shamray V.S.
Current concepts of idiopathic non-granulomatous orbital inflammation..... 29

Original Researches

- Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L.
Clinical types of postoperative dislocation of intraocular lenses, their frequency and risk of intraocular complications 32
- Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Nevzorova V.A.
Biomicroscopy of the microvasculature of the bulbar conjunctiva in older smokers 35
- Salikova A.A., Ponomarchuk S.G., Plaksen N.V.
Study of the chemical composition of fruits of far eastern plant species of the heather family (Ericaceae) 40
- Kondrashova E.A., Nevzorova V.A., Kondrashov D.V., Shestakova N.V.
Questions of unification of preclinical diagnosis of myocardial damage among patients with combined cardiorespiratory pathology..... 45
- Bulycheva E.V., Zhdanova O.M., Setko I.A.
Functional organization of the cognitive activity of high-school students, defined by the type of interhemispheric brain asymmetry 49
- Salko I.N., Lysyak D.S., Bystritskaya T.S.
The course of the first trimester of pregnancy in women with a primary oligomenorrhea after preconception care using progestogens and acupuncture 55
- Plaksen N.V., Ustinova L.V., Ponomarchuk S.G., Logunova L.N., Li O.N., Motlukh E.A.
Biochemical markers influence of black shiksha juice (*Empetrum nigrum*) on the process of alloxan diabetes 59

Methods

- Egorov V.V., Postupaev A.V., Postupaeva N.V.
Microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with implantation of bioresorbable drainage in the surgical treatment of primary open-angle glaucoma..... 63
- Zakirova G.Z., Minnegaliev A.Z.
Surgical treatment of optic nerve atrophy in children: Methods, effectiveness 67

Public Health Organization

- Budaev B.S., Banzarova L.P., Bogdanova O.G., Tarmaeva I.Yu.
Analysis of malignant neoplasms mortality rate of the population at the regional level71

Мельников В.Я., Можилевская Е.С., Титовец В.В., Храменкова Л.С. Хирургическое лечение косоглазия у детей в Приморском крае.....	77
--	----

Бондарева Д.В., Камышников Л.А., Ефремова О.А., Халаимова О.А. Оценка качества жизни пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.....	79
---	----

Протопопова Н.В., Суховская В.В., Дудакова В.Н., Павлова Т.И., Дружинина Е.Б. Роль симуляционного обучения в профилактике материнской смертности от управляемых причин	83
---	----

Наблюдения из практики

Гилифанов Е.А. Хирургическое лечение гломусной опухоли среднего уха	86
---	----

Захаров Д.В., Иванов Д.С., Потапов М.С., Васнецов С.Н., Павлов В.А., Лантукх А.В. Метастазирование меланомы в твердую мозговую оболочку.....	89
---	----

Шульгина Н.А., Доронина Л.В. Редкая форма токсокароза глаз у пациента 46 лет.....	93
--	----

Краткие сообщения

Бочарников А.А., Ковалевский А.М. Результаты лечения пациентов с послеоперационными осложнениями после удаления доброкачественных новообразований слюнных желез	96
--	----

Можилевская Е.С., Мельников В.Я., Титовец В.В., Абдуллин Е.А., Колесник А.Ф., Гиренок Е.В. Местная предоперационная антибиотикопрофилактика в детской и взрослой офтальмохирургии в Приморском крае.....	99
--	----

Melnikov V.Ya., Mojilevskaya E.S., Titovets V.V., Khramenkova L.S. Surgical treatment of strabismus in children in Primorsky Region	77
--	----

Bondareva D.V., Kamysnikov L.A., Efremova O.A., Khalaimova O.A. Evaluation of quality of life of patients with peptic ulcer disease of duodenum.....	79
---	----

Protopopova N.V., Sukhovskaya V.V., Dudakova V.N., Pavlova T.I., Druzhinina E.B. The role of simulation training in the prevention of maternal mortality from controlled causes	83
--	----

Practice Observation

Gilifanov E.A. Surgical treatment of glomus tumor of the middle ear.....	86
--	----

Zakharov D.V., Ivanov D.S., Potapov M.S., Vasnetsov S.N., Pavlov V.A., Lantukh A.V. Dural metastases from melanoma	89
---	----

Shulgina N.A., Doronina L.V. Rare form of eye toxocarosis in a 46-year-old patient.....	93
--	----

Short Reviews

Bocharnikov A.A., Kovalevskiy A.M. The results of the treatment of patients with postoperative complications after removal of benign tumors of the salivary glands	96
---	----

Mozhilevskaya E.S., Melnikov V.Ya., Titovets V.V., Abdullin E.A., Kolesnik A.F., Girenok E.V. Local preoperative antibiotic prophylaxis in pediatric and adult ophthalmic surgery in Primorsky Region	99
---	----

УДК 617.73-005.4-085.322

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-5-10

Новые возможности нейропротекторной терапии при дегенеративных и ишемических поражениях сетчатки и зрительного нерва

А.В. Егоров¹, В.В. Егоров^{1,2}, Г.П. Смолякова^{1,2}, А.Н. Гусев^{3,4}

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 Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия; ⁴ Военная часть 51956, Благовещенск, Россия

Представлен обзор литературы, который показывает значимость ишемии как одной из причин снижения остроты зрения при таких заболеваниях, как ретинотензионная отслойка сетчатки, первичная открытоугольная глаукома, передняя ишемическая нейропатия и атрофия зрительного нерва. Обоснована целесообразность назначения препарата «Цитофлавин» на фоне ишемии при нейродегенеративных заболеваниях глаза. Приведены доказательства эффективности этого препарата в офтальмологической практике.

Ключевые слова: внутриглазная гемодинамика, ретинальная ишемия, ретинотензионная отслойка сетчатки, цитофлавин
Поступила в редакцию 25.03.2021. Получена после доработки 19.05.2021. Принята к печати 06.07.2021

Для цитирования: Егоров А.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Гусев А.Н. Новые возможности нейропротекторной терапии при дегенеративных и ишемических поражениях сетчатки и зрительного нерва. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-5-10

Для корреспонденции: Егоров Виктор Васильевич – д-р мед. наук, профессор, главный консультант Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), заведующий кафедрой офтальмологии ИПКСЗ (680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9); ORCID: 0000-0002-9888-7353; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

New opportunities of neuroprotective therapy in degenerative and ischemic lesions of the retina and the optic nerve

A.V. Egorov,¹ V.V. Egorov,^{1,2} G.P. Smoliakova,^{1,2} A.N. Gusev^{3,4}

¹ S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; ² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia; ³ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia; ⁴ Military Unit 51956, Blagoveshchensk, Russia

Summary: The presented literature review highlights the significance of the ischemia as a reason of reducing visual acuity in case of having such diseases as rhegmatogenous retinal detachment, primary open-angle glaucoma, AION and optic nerve atrophy. The expediency of prescribing "Cytoflavin" in the background of ischemia in case of neurodegenerative eye diseases is justified. The evidence of the effectiveness of this medicine in ophthalmological practice is provided.

Keywords: intraocular hemodynamics, retinal ischemia, rhegmatogenous retinal detachment, Cytoflavin

Received 25 March 2021; Revised 19 May 2021; Accepted 06 July 2021

For citation: Egorov AV, Egorov VV, Smoliakova GP, Gusev AN. New opportunities of neuroprotective therapy in degenerative and ischemic lesions of the retina and the optic nerve. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-5-10

Corresponding author: Victor V. Egorov, MD, PhD, professor, general consultant of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation), head of the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers (9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk, 680000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9888-7353; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Концепция нейропротекции в клинической практике в последнее время приобретает все большее значение. Комплексные исследования в этой области направлены на разработку методов, предупреждающих повреждение и гибель нервных клеток, обусловленных гипоксией, ишемией, травмой, токсическими воздействиями, нейродегенеративными процессами. В настоящее время известны основные механизмы, приводящие к гибели нервных клеток. К ним относятся: эксайтотоксичность (повреждающее действие повышенных

концентраций возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата), окислительный стресс (повреждение мембран свободными кислородными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов), митохондриальная дисфункция, гиперэкспрессия ранних генов и дефицит нейротрофических факторов, инициирующих апоптоз [1].

Нейродегенеративные процессы лежат в основе таких социально значимых офтальмологических заболеваний, как первичная открытоугольная глаукома,

регматогенная отслойка сетчатки (РОС), передняя ишемическая нейропатия и атрофия зрительного нерва. К решающим факторам потери зрения при этих заболеваниях относятся повреждения зрительного нерва и прогрессирующая дегенерация ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [2, 3]. Известно, что между дисфункцией ГКС и их смертью существует промежуток времени, так называемое «терапевтическое окно», когда можно улучшить функцию и предотвратить их гибель. Повысить выживаемость клеток сетчатки можно за счет улучшения клеточного метаболизма, повышения энергообразования, улучшения транспорта нейротрофинов по волокнам зрительного нерва, уменьшения выраженности окислительного стресса. Изменения ГКС при нейродегенеративных офтальмологических заболеваниях, как и патология нейронов, обусловлены различными патогенетическими механизмами, включающими хроническую ишемию, воздействие активных форм кислорода, эксайтотоксичность, дефектный аксональный транспорт и потерю электрической активности самих клеток [4].

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что хроническая ишемия играет одну из основных ролей в инициировании глаукомы. У пациентов с нейродегенеративными офтальмологическими заболеваниями дисрегуляция сосудов глаза приводит к снижению капиллярной перфузии [5–10]. Нарушение перфузионной ауторегуляции считается для ГКС более фатальным, чем снижение кровотока [11]. Нестабильность глазного кровотока приводит к реперфузионному повреждению, которое происходит неоднократно и на протяжении длительного времени [7, 11].

Реперфузия в условиях ишемии характеризуется ограничением кровоснабжения органа с последующим восстановлением перфузии и реоксигенацией. Существует мнение, что именно восстановление кровотока и последующая реоксигенация связаны с повреждением ткани и глубоким воспалительным ответом – так называемое «реперфузионное повреждение» [12]. В основе этого повреждения лежит широкий спектр патофизиологических процессов. К указанным процессам относят: окислительный стресс, активацию программ гибели клеток, включая апоптоз, и гибель, связанную с аутофагией [13, 14]. В сосудистой сети сетчатки уменьшенный кровоток (ишемия) создает состояние гиперчувствительности клеток сетчатки к кислороду и другим питательным веществам [15]. ГКС особенно чувствительны к этим изменениям. Повреждение сетчатки вследствие реперфузии наблюдается при многих глазных заболеваниях, таких как ишемическая оптическая нейропатия, диабетическая ретинопатия, глаукома, глазной ишемический синдром, которые приводят к необратимой гибели ГКС [16–18]. На фоне нарушения капиллярной перфузии возникает дефицит энергетических субстратов, запускающих механизмы эксайтотоксичности из-за выраженных изменений

метаболизма глутамата, усугубляется свободно-радикальное окисление клеточных молекул и субстратов и появляются признаки локального воспаления и иммунных нарушений [19].

Существует мнение о том, что к причине низкой эффективности эндовитреальной хирургии РОС относятся структурные нарушения в макулярной области вследствие дефицита хориоретинального кровотока, при котором формируется синдром ишемического поражения сетчатки [20–24]. Эффективными с лечебной точки зрения в таких условиях будут препараты, которые не только предотвращают нейрональное повреждение ГКС, но и воздействуют на все звенья патогенеза, запускаемые ишемией [19, 25]. Потенциальным препаратом комплексного воздействия для лечения подобных состояний при нейродегенеративных заболеваниях считается «Цитофлавин» (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия). Данный препарат относится к группе субстратных антигипоксантов и содержит:

- ♦ инозин (200 мг) – ускоряет скорость анаэробного гликолиза и одновременно служит миметиком рецепторов пуриnergических систем;
- ♦ янтарная кислота (100 мг) – важнейший субстрат цикла Кребса, способный окисляться несколькими путями, при которых образуется энергия аденозинтрифосфата;
- ♦ рибофлавин (20 мг) – обеспечивает реакции, регулируемые флавиновыми коферментами (глутатионредуктазой, глутарил-КоА-дегидрогеназой, саркозиндегидрогеназой, НАДН-дегидрогеназой, монооксигеназой, сукцинатдегидрогеназой и др.), которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах;
- ♦ никотинамид (100 мг) – прекурсор коферментов дегидрогеназ (НАД⁺ и НАДФ⁺);
- ♦ N-метилглюкамин (1650 мг) – трансмембранный переносчик янтарной кислоты.

Компоненты, входящие в состав «Цитофлавина», при ишемии имеют преимущество перед другими метаболическими субстратами. Многие экспериментальные и клинические исследования ишемически-гипоксических состояний подтвердили протективные эффекты янтарной кислоты [10, 26, 27]. В условиях гипоксии происходит торможение цикла трикарбоновых кислот в связи с недостатком сукцината и декомпенсацией его эндогенной продукции на начальных стадиях ишемии [28]. Под действием сукцинатдегидрогеназы экзогенно поступающая янтарная кислота встраивается в цикл трикарбоновых кислот, что приводит к ресинтезу аденозинтрифосфата [29, 30]. Тем самым увеличивается количество восстановленных митохондриальных никотинамиддинуклеотидов (НАД⁺), что в свою очередь влияет на клеточный гомеостаз, в частности на восстановление кальциевого транспорта [31, 32]. Экзогенные метаболические субстраты «Цитофлавина» имеют возможность проникать через

гематофтальмический барьер и проявлять свой эффект на уровне ГКС в условиях ишемии за счет N-метилглюкамина, выполняющего функцию транспортера компонентов этого препарата [33].

По мере прогрессирования ишемии происходит повреждение митохондрий, что приводит к образованию реакционноспособных форм кислорода и клеточному стрессу [34]. Один из компонентов «Цитофлавина» – рибоксин – проявляет свои антигипоксические эффекты посредством активации пуриnergических рецепторов, что приводит к увеличению высвобождения эндотелиального оксида азота [27, 35] и опосредованной вазодилатации пораженных артерий.

«Цитофлавин» стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, улучшает кровоток, активирует метаболические процессы. Синергия компонентов «Цитофлавина» усиливает терапевтический эффект. Так, рибоксин активирует скорость реакций анаэробного гликолиза, янтарная кислота снижает концентрацию лактата, за счет чего увеличивается образование энергии, а высокая концентрация сукцината позволяет усиливать отдачу кислорода тканям и улучшает тканевое дыхание. Рибофлавин поддерживает систему глутатиона и баланс флавиновых ферментов митохондрий, никотинамид служит прекурсором главного регуляторного механизма цикла Кребса и окислительного фосфорилирования.

«Цитофлавин» применяется внутривенно капельно по 10 мл в разведении на 100–200 мл 5–10 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Скорость введения 3–4 мл/мин. Продолжительность лечения – 10 инъекций на курс. Таблетированная форма «Цитофлавина» содержит 300 мг янтарной кислоты, 50 мг инозина, 25 мг никотинамида и 5 мг рибофлавина. Принимают внутрь по две таблетки два раза в сутки: утром и днем. Продолжительность курса лечения – 25 дней. Повторение курса не ранее, чем через месяц.

Клинический эффект «Цитофлавина» изучали многие отечественные исследователи. Однако оценка его применения в офтальмологической практике представлена в ограниченном количестве работ. Так, в мета-анализе П.В. Мазина и др. [36], посвященном неврологической и офтальмологической практике, показана эффективность «Цитофлавина» у пациентов с первичной глаукомой. С.Ю. Голубев и А.Л. Коваленко [37] показали его положительное влияние при сосудистых поражениях органа зрения: свежем тромбозе, посттромботической ретинопатии и острой непроходимости артерий сетчатки. Клинически зарегистрировано улучшение показателей дистантной визометрии, периметрии и состояния сетчатки.

В.В. Бржеский [38] описал опыт использования «Цитофлавина» у больных с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза. Автор отметил достоверное улучшение зрительных функций,

подтвержденное электрофизиологическими исследованиями биоэлектрической активности сетчатки. В.Н. Красногорская и др. [39] предложили и запатентовали способ лечения нестабилизированной глаукомы, включающей применение «Цитофлавина». Клинические исследования, проведенные авторами, показали, что использование этого препарата в комплексном лечении глаукомы приводит к улучшению зрительных функций и кровотока в глазных артериях. Пациенты, получавшие дополнительно к стандартному лечению «Цитофлавин», продемонстрировали дополнительное 20-процентное улучшение показателей, свидетельствующих о стабилизации глаукомы [26, 40].

Исследования эффективности «Цитофлавина» в комплексном лечении передней ишемической нейропатии, проведенное К.П. Павлюченко и Е.И. Ещенко [41], продемонстрировали, что зрительные функции после лечения с использованием «Цитофлавина» оказались на 17 % выше, чем в контроле без него. Количество пациентов с уменьшением отека диска зрительного нерва (по данным оптической когерентной томографии) в основной группе оказалось на 21 % больше, чем в контрольной.

Современные высокотехнологичные методы хирургии РОС позволяют в 93–99 % случаев добиться полного анатомического прилегания сетчатки, что считается главным критерием успешного лечения [42, 43]. Однако, по данным отечественных и зарубежных исследователей, более чем у 30 % оперированных зрительные функции остаются на дооперационном уровне или улучшаются незначительно [44–48].

Результаты дооперационной ультразвуковой доплерографии у больных с РОС свидетельствуют о достоверном снижении скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях, что негативно сказывается на восстановлении зрительных функций в послеоперационном периоде [49]. В исследовании, проведенном В.В. Егоровым и др. [22], установлены статистически значимые взаимосвязи между степенью выраженности хориоретинального сосудистого дефицита и скоростью и уровнем восстановления максимально скорректированной остроты зрения у больных с РОС после успешного хирургического лечения. Наиболее значимым для благоприятного функционального исхода хирургической реабилитации здесь, по мнению упомянутых исследователей, служит дефицит хориоретинального кровотока с гемодинамическим индексом, составляющим более 30 % от нормы.

Оценка эффективности «Цитофлавина» в послеоперационной реабилитации пациентов с РОС показала, что его назначение лицам с низким зрительным прогнозом вело к повышению максимально скорректированной остроты зрения в среднем в 2,6 раза и светочувствительности (по данным микропериметрии) – в два раза при отсутствии значимых морфологических потерь в макулярной зоне сетчатки. Улучшение

зрительных функций было обусловлено позитивным воздействием «Цитофлавина» на показатели хорио-ретинального микрокровотока (по данным лазерной доплеровской флуометрии) и плотности капиллярной сети макулы (по данным оптической когерентной томографии в режиме ангиографии) [50, 51].

Таким образом, действуя на механизмы, усиливающие защиту сетчатки от последствий гипоксических воздействий, реперфузионного повреждения и оксидативного стресса, «Цитофлавин» способствует метаболической адаптации нейронов и благоприятному течению заболеваний сетчатки и зрительного нерва, в основе которых лежат дегенеративные и ишемические поражения.

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

- Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Андронova И.А., Абрамов А.В. и др. *Рациональная нейропротекция*. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. [Belenichev IF, Cherniy VI, Kolesnik YuM, Pavlov SV, Andronova IA, Abramov AV, et al. *Ratsionalnaya neyroproteksiya*. Donetsk: Izdatel Zaslavskiy AYU; 2009 (In Russ).]
- Seki M, Lipton SA. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma. *Prog Brain Res*. 2008;173:495–510.
- Janssen SF, Gorgels TG, Ramdas WD, Klaver CC, van Duijn CM, Jansonius NM, Bergen AA. The vast complexity of primary open angle glaucoma: disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:31–67.
- Levin LA, Nilsson SF, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman P, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th ed. New York: Saunders/Elsevier; 2011.
- Osborne NN. Mitochondria: Their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2010;90(6):750–7.
- Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):359–93.
- Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: Players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:224–33.
- Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):849–61.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина, 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga*. Moscow: Meditsina, 2001 (In Russ).]
- Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. *Нервные болезни*. 2002;(1):15–8. [Fedin AI. *Oksidantnyy stress i primeneniye antioksidantov v nevrologii*. *Nervnyye Bolezni*. 2002;(1):15–8 (In Russ).]
- McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom*. 2018;11(1):3–9.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121–35.
- Buchi ER, Suvaizdis I, Fu J. Pressure-induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study. *Ophthalmologica*. 1991;203(3):138–47.
- Block F, Schwarz M. The b-wave of the electroretinogram as an index of retinal ischemia. *Gen Pharmacol*. 1998;30(3):281–7.
- Bonne C, Muller A, Villain M. Free radicals in retinal ischemia. *Gen Pharmacol*. 1998;30 (3):275–80.
- Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Eriodictyol prevents early retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(1):88–92.
- Bucolo C, Drago F. Carbon monoxide and the eye: Implications for glaucoma therapy. *Pharmacol Ther*. 2011;130(2):191–201.
- Bucolo C, Ward KW, Mazzon E, Cuzzocrea S, Drago F. Protective effects of a coumarin derivative in diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3846–52.
- Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинико-фармакологические аспекты нейропротекции ишемически-гипоксических поражений зрительно-нервного аппарата глаз. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;(4):37–42. [Egorov VV, Smoliakova GP, Danilova LP. Clinico-pharmacological aspects of neuropatrationage of ischemic-hypoxic lesions of the visual nervous system. *Public Health of the Far East*. 2014;(4):37–42 (In Russ).]
- Аванесова Т.А., Югай А.Г., Гурьева Н.В., Жаворонков С.А., Симонова Г.Г. Изучение анатомических и функциональных результатов лечения регматогенной отслойки сетчатки после успешного эндовитреального вмешательства. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;(1):9–11. [Avanesova TA, Yugay AG, Gureva NV, Zhavoronkov SA, Simonova GG. *Izucheniye anatomicheskikh i funktsionalnykh rezultatov lecheniya regmatogennoy otsloyki setchatki posle uspehnogo endovitrealnogo vmeshatelstva*. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2014;(1):9–11 (In Russ).]
- Аванесова Т.А., Югай А.Г., Кожухов А.А., Гурьева Н.В., Мерзликин М.Д., Жаворонков С.А., Югай С.А. Изучение особенностей кровообращения заднего отдела глаза с помощью флуоресцентной ангиографии у пациентов после эндовитреального лечения регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии*. 2015;(1):11–4. [Avanesova TA, Yugay AG, Kozhukhov A.A., Gureva NV, Merzlikin MD, Zhavoronkov SA, Yugay SA. *Izucheniye osobennostey krovoobrashcheniya zadnego otdela glaza s pomoshchyu fluorestsentnoy angiografii u patsiyentov posle endovitrealnogo lecheniya regmatogennoy otsloyki setchatki*. *Sovremennyye Tekhnologii Lecheniya Vitreoretinalnoy Patologii*. 2015;(1):11–4 (In Russ).]
- Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Клиническое значение нарушений хориоретинального кровотока для функциональных исходов эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;(1):84–8. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. *Klinicheskoye znachenie narusheniy khorioretinalnogo krovoteoka dlya funktsionalnykh iskhodov endovitrealnoy khirurgii regmatogennoy otsloyki setchatki*. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2017;(1):84–8 (In Russ).]
- Завгородняя Н.Г. Гемодинамический фон у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;(5):66–9. [Zavgorodnyaya NG. *The hemodynamic background in patients with rhegmatogenous retinal detachment*. *Zaporozhskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014;(5):66–9 (In Russ).]
- Зайка В.А., Якимов А.П., Юрьева Т.Н. Причины и механизмы невосстановления зрительных функций в позднем послеоперационном периоде у пациентов, прооперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(1):79–81. [Zayka VA, Yakimov AP, Yureva TN. *Prichiny i mekhanizmy nevosstanovleniya zritelnykh funktsiy v pozdnem posleoperatsionnom periode u patsiyentov, prooperirovannykh po povodu regmatogennoy otsloyki setchatki*. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;(1):79–81 (In Russ).]

25. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца и М.М. Дьяконова СПб.: Наука, 2007. [Skoromets AA, Dyakonov MM, eds. *Neuroproteksiya pri ostroy i khronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya*. Saint Petersburg: Nauka; 2007 (In Russ).]
26. Гусев А.Н., Красногорская В.Н., Сорокина Е.В., Гусева Е.В. Результаты лечения глаукомной оптической нейропатии с использованием препаратов Цитофлавин и Комбилипен. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;(2):154–5. [Gusev AN, Krasnogorskaya VN, Sorokina EV, Guseva EV. Rezultaty lecheniya glaukomnoy opticheskoy neyropatii s ispolzovaniyem preparatov Tsitoflavin i Kombilipen. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2015;(2):154–5 (In Russ).]
27. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб., 2005. [Afanasev VV. *Cytoflavin v intensivnoy terapii*. Saint Petersburg; 2005 (In Russ).]
28. Лазарев В.В., Гадомский И.В. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (Обзор литературы). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(3):111–6. [Lazarev VV, Gadosky IV. Succinate containing preparations in the structure of therapeutic agents in patients in critical conditions. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2016;6(3):111–6 (In Russ).]
29. Кондрашева М.Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты. *Терапевтическое действие янтарной кислоты: сб. статей*. Пушино: Науч. центр биол. исследований АН СССР, 1976:8–30. [Kondrasheva MN. Vyasneniye i nametivshiesya voprosy na puti issledovaniya regulatsii fiziologicheskogo sostoyaniya yantarnoy kisloty. In abstract book: *Terapevticheskoye deystviye yantarnoy kisloty*. Pushchino: Nauch. tsentr biol. issledovaniy of Academy of Sciences of the Soviet Union; 1976:8–30 (In Russ).]
30. Исаков В.А., Сологуб А.Л., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: рук. для врачей. СПб.: Минимакс, 2001. [Isakov VA, Sologub AL, Kovalenko AL, Romantsov MG. *Reamberin v terapii kriticheskikh sostoyaniy: Guidelines for MD*. Saint Petersburg: Minimax; 2001 (In Russ).]
31. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. М.: Медицина, 2001. [Galenko-Yaroshevskiy PA, Chekman IS, Gorchakova NA. *Ocherki farmakologii sredstv metabolicheskoy terapii*. Moscow: Meditsina; 2001 (In Russ).]
32. Окон Е.Б., Каминский Ю.Г., Кондрашова М.Н. Нечувствительный к ротенолу путь окислительно-восстановительных взаимодействий янтарной кислоты и пиридин-нуклеотидов в митохондриях. *Терапевтическое действие янтарной кислоты: сб. статей*. Пушино: Науч. центр биол. исследований АН СССР, 1976:56–67. [Okon EB, Kaminskiy YuG, Kondrashova MN. Nechuvstvitel'nyy k rotenolu put okislitel'noy vosstanovitel'nykh vzaimodeystviy yantarnoy kisloty i piridin-nukleotidov v mitokhondriyakh. In abstract book: *Terapevticheskoye deystviye yantarnoy kisloty*. Pushchino: Nauch. tsentr biol. issledovaniy of Academy of Sciences of the Soviet Union; 1976:56–67 (In Russ).]
33. Dreixler JC, Shaikh AR, Shenoy SK, Shen Y, Roth S. Protein kinase C subtypes and retinal ischemic preconditioning. *Exp Eye Res*. 2008;87(4):300–11.
34. Ko ML, Peng PH, Ma MC, Ritch R, Chen CF. Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(3):365–73.
35. Сковрцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. Церебральная ишемия и нейропротекция. *Качество жизни. Медицина*. 2006;2:35–42. [Skvortsova VI, Efremova NV, Shamalov NA. Tserebral'naya ishemiya i neuroproteksiya. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2006;2:35–42 (In Russ).]
36. Мазин П.В., Шешунов И.В., Машина Н.К. Мета-аналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;17(3):28–39. [Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;17(3):28–39 (In Russ).]
37. Голубев С.Ю., Коваленко А.Л. Эффективность цитофлавина при сосудистых заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. *Врач*. 2003;5:40–2. [Golubev SYu, Kovalenko AL. Effektivnost cytoflavina pri sosudistykhn zabolevaniyakh setchatki i zritel'nogo nerva. *Vrach*. 2003;5:40–2 (In Russ).]
38. Бржеский В.В. Принципы лечения заболеваний и повреждений зрительного нерва. СПб.: Тактик-Студио, 2010. [Brzheskiy VV. *Printsipy lecheniya zabolevaniy i povrezhdeniy zritel'nogo nerva*. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2010 (In Russ).]
39. Красногорская В.Н., Якимец А.А., Басинский С.Н., Гусев А.Н. Способ лечения нестабилизированной первичной глаукомы. Патент РФ на изобретение; 2012: № 2464000; Бюл. 29. [Krasnogorskaya VN, Yakimets AA, Basinskiy SN, Gusev AN. *Sposob lecheniya nestabilizirovannoy pervichnoy glaukomy*. Patent RF na izobreteniyе; 2012: No. 2464000, Bjul. 29 (In Russ).] URL: https://new.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=903&DocNumber=2464000&TypeFile=pdf (Accessed 23 March 2021)
40. Гусев А.Н., Красногорская В.Н. Антиоксиданты в комплексном лечении открытоугольной глаукомы далеко зашедшей стадии. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(1):63–7. [Gusev AN, Krasnogorskaya VN. Antioxidants in complex treatment of far-advanced open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(1):63–7 (In Russ).]
41. Павлюченко К.П., Ещенко Е.И. Эффективность применения цитофлавина и L-лизина эсцината в комплексном лечении передней ишемической нейропатии. *Офтальмологический журнал*. 2015;53(1):79–84. [Pavluchenko KP, Eschenko EI. Efficacy of using cytoflavin and l-lysine escynate in complex treatment of anterior ischemic neuropathy. *Oftalmologicheskii Zhurnal*. 2015;53(1):79–84 (In Russ).]
42. Байбородов Я.В. Прогнозирование функциональных исходов витреоретинальных операций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. [Bayborodov YaV. *Prognozirovaniye funktsional'nykh iskhodov vitreoretinal'nykh operatsiy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg; 2006 (In Russ).]
43. Машенко Н.В., Худяков А.Ю., Лебедев Я.Б., Жигулин А.В., Руденко В.А. Сравнительный анализ хирургического лечения первичной регматогенной отслойки сетчатки методами эписклеральной и витреальной хирургии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;(1):77–8. [Mashchenko NV, Khudyakov AYu, Lebedev YaB, Zhigulin AV, Rudenko VA. Sravnitel'nyy analiz khirurgicheskogo lecheniya pervichnoy regmatogennoy otsloyki setchatki metodami episklernal'noy i vitreal'noy khirurgii. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2014;(1):77–8 (In Russ).]
44. Азнабаев М.Т., Ахьямов К.Н., Бабушкин А.Э. Причины низких зрительных функций и методы реабилитации у больных после успешно оперированной отслойки сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2005;121(5):50–2. [Aznabaev MT, Akhtiamov KN, Babushkin AE. Causes of low visual functions and rehabilitative methods in patients after successful surgery for retinal detachment. *Vestnik Oftalmologii*. 2005;121(5):50–2 (In Russ).]
45. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Клинический анализ зрительного восстановления у больных после успешно проведенного эндовитреального хирургического лечения осложненной регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;1:71–5. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Klinicheskiy analiz zritel'nogo voss-

- tanovleniya u bolnykh posle uspesno provedennogo endovitrealnogo khirurgicheskogo lecheniya oslozhnennoy regmatogennoy otsloyki setchatki. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;1:71–5 (In Russ).]
46. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Возможности клинического прогнозирования уровня восстановления зрительных функций у больных с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с пролиферативной витреоретинопатией. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(2):116–9. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Vozmozhnosti klinicheskogo prognozirovaniya urovnya vosstanovleniya zritelnykh funktsiy u bolnykh s anatomicheskim prileganiem setchatki posle endovitrealnoy khirurgii regmatogennoy otsloyki setchatki s proliferativnoy vitreoretinopatiyei. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;2:116–9 (In Russ).]
47. Слепова О.С., Разик С., Захарова Г.Ю. Прогнозирование рецидивов отслойки сетчатки после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмология*. 2006;3(1):16–9. [Slepova OS, Raziq S, Zakharova GYu. Prognosis of the retinal detachment recurrence after operation in case of primary retinal detachment. *Ophthalmology in Russia*. 2006;3(1):16–9 (In Russ).]
48. Mitry D, Charteris DG, Yorston D, Fleck BW, Wright A, Campbell H, Singh J. Rhegmatogenous retinal detachment in Scotland: Research in design and methodology. *BMC Ophthalmol*. 2009;(9):2. doi: 10.1186/1471-2415-9-2
49. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Влияние дефицита хориоретинального кровотока на функциональный результат хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки. *Точка зрения. Восток–Запад*. 2017;(2):33–6. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Influence of deficiency of chorioretinal blood flow on functional result of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Point of View. East–West*. 2017;(2):33–6 (In Russ).]
50. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Исследование причин низкой остроты зрения после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки и возможности ее улучшения. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;(1):132–7. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Study causes of low visual acuity after endovitreal surgery of rhegmatogenous retinal detachment and possibility of its improvement. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2020;(1):132–7 (In Russ).]
51. Егоров А.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Худяков А.Ю. Оценка результатов применения нового фармакотерапевтического подхода в функциональной реабилитации пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с положительным анатомическим результатом. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):66–74. [Egorov AV, Egorov VV, Smoliakova GP, Khudyakov AYU. Functional rehabilitation of patients after endovitreal surgery of rhegmatogenous retinal detachment with complete retinal attachment. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(4):66–74 (In Russ).]

УДК 617.713-007.64-056.7-036.22

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16

Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу

А.И. Соловьев¹, А.Н. Куликов¹, С.В. Чурашов¹, Д.В. Григорьев², Е.Я. Адоева¹, М.А. Левко³, В.Ю. Кравцов¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² 1477 Военно-морской клинический госпиталь, Владивосток, Россия;³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обзор литературы, посвященный генетической эпидемиологии кератоконуса, а также принципам поиска наследственных маркеров предрасположенности к этому заболеванию, пригодных для скрининговых обследований в ходе генетической паспортизации населения. Известно, что наследственная предрасположенность к кератоконусу обусловлена мутациями генов, кодирующих клеточный цикл и метаболизм кератоцитов, регулирующих активность тканевых протеолитических ферментов, а также механизмы естественной детоксикации. Гены, ассоциированные с кератоконусом, характеризуются аллельным разнообразием и множественными мутациями, отличающимися разной степенью ассоциации с клинически выраженным заболеванием. В обзоре показано, что генотипы людей из различных географических регионов могут отличаться по признакам и маркерам предрасположенности к этому заболеванию.

Ключевые слова: кератоконус, генетические маркеры, предрасположенность, генетическая паспортизация

Поступила в редакцию 28.10.2020. Получена после доработки 16.05.2021. Принята к печати 22.08.2021

Для цитирования: Соловьев А.И., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Григорьев Д.В., Адоева Е.Я., Левко М.А., Кравцов В.Ю. Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:11–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16

Для корреспонденции: Соловьев Алексей Иванович – д-р мед. наук, профессор кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6); ORCID: 0000-0002-3731-1756; e-mail: solopiter@gmail.com

Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus

A.I. Solovlev,¹ A.N. Kulicov,¹ S.V. Churashov,¹ D.V. Grigorev,² E.Y. Adoeva,¹ M.A. Levko,³ V.Y. Kravtsov¹¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; ² 1477 Naval Clinical Hospital, Vladivostok, Russia;³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Summary: The survey of the literature devoted to genetic epidemiology of keratoconus and also principles of genetic markers search showed predisposition to this disease suitable for screening test in the course of genetic certification of the population. It was revealed that hereditary predisposition to keratoconus was caused by gene mutations, encoding cellular cycle and metabolism of the keratocytes regulating the activity of tissue proteolytic enzymes, and also mechanisms of natural detoxification. Genes associated with keratoconus are characterized by allelic variation and multiple mutations taking different degrees of association with clinically apparent diseases. It was discovered that genotypes of people from different geographic regions can differ in terms of signs and markers showing predisposition to the disease.

Keywords: keratoconus, genetic markers, predisposition, genetic certification

Received 28 October 2020; Revised 16 May 2021; Accepted 22 August 2021

For citation: Solovlev AI, Kulicov AN, Churashov SV, Grigorev DV, Adoeva EY, Levko MA, Kravtsov VY. Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:11–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16

Corresponding author: Alexey I. Solovlev, MD, PhD, professor, Department of Biology, S.M. Kirov Military Medical Academy (6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3731-1756; e-mail: solopiter@gmail.com

Кератоконус – генетически детерминированное заболевание, связанное с дистрофией роговицы глаза, ее истончением, растяжением с последующим конусовидным выпячиванием, помутнением и рубцеванием, что приводит к значительному снижению остроты зрения. Количество больных колеблется от 4 до 600 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от географического региона [1]. Заболевание возникает у лиц с наследственной предрасположенностью и вначале протекает бессимптомно. Развитие клинической

картины могут провоцировать такие факторы, как механическая травма (хроническое растирание глаз, жесткие контактные линзы и др.), ультрафиолетовое излучение (воздействие солнечного света), атопические реакции (полиноз, повышенная чувствительность к бытовым и лекарственным аллергенам, бронхиальная астма и др.), а также воздействие токсических агентов [2]. Патологические изменения, как правило, начинаются в 12–16 лет и прогрессируют на протяжении всей жизни, нередко приводя к инвалидизации [3,

4]. Лечение кератоконуса продолжительное и сложное. С этой целью применяются высокотехнологичные хирургические методы (кератэктомия, кросслинкинг, кератопластика), которые предупреждают дальнейшее прогрессирование клинических признаков, не устраняя причину заболевания [5–7]. При этом прогноз последующего развития симптоматики нередко остается неопределенным [2, 8].

Широкое распространение, высокая социальная значимость и отсутствие способов устранения причин кератоконуса делают актуальной профилактику клинических проявлений этого заболевания. Для своевременного исключения провоцирующих факторов (механическое повреждение роговицы, избыточное солнечное излучение, аллергия, токсины) необходимо эффективное раннее выявление лиц с наследственной предрасположенностью к кератоконусу еще до появления у них клинических признаков заболевания [2]. Однако несмотря на значительное количество исследований, проводимых в последние годы, информативные генетические маркеры кератоконуса до настоящего времени не найдены [3, 4]. Это объясняется разнообразием молекулярно-генетических механизмов патогенеза, а также генетической гетерогенностью предрасположенности к этой патологии. Нередко генетические маркеры кератоконуса, выявленные в одной этногеографической популяции, оказываются неинформативными для других групп населения [9–11]. Заметим, что комплексные исследования генетического профиля населения Российской Федерации по этому признаку до настоящего времени не проводились. При этом разработка принципов генетической паспортизации поставлена в ряд приоритетных научно-практических задач: Указ Президента Российской Федерации от 11.03.2019 № 97 «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».

Генные сети

Кератоконус связан с дистрофическими процессами в основном веществе роговицы вследствие недоразвития элементов стромы, нарушения механизмов репарации, патологической активности тканевых протеаз, а также воздействия свободных радикалов и других токсических агентов [12–16]. Основные патогенетические механизмы обусловлены наследственными изменениями структуры ключевых регуляторных белков. В настоящее время выявлено несколько десятков соответствующих факторов, каждый из которых кодируется определенным геном. Среди них выделяются гены, кодирующие клеточный цикл и метаболизм кератоцитов, регулирующие активность тканевых протеолитических ферментов, механизмы естественной детоксикации, а также работу клеточных рецепторов (табл. 1).

Гены, кодирующие клеточный цикл и метаболизм кератоцитов, непосредственно участвуют в формировании структур роговицы и нередко играют роль триггеров, запускающих патологический процесс. Точечные мутации в этих генах способствуют возникновению дефектов роговицы в ходе эмбрионального развития или нарушают восстановление стромальных элементов при их повреждениях. Так, ген *VSX1* кодирует один из основных факторов транскрипции стромальных белков [17–20]. Он активно функционирует в эмбриональных кератоцитах, а также периодически экспрессируется в клетках стромы при повреждении роговицы, например, жесткими контактными линзами. Мутантный ген не обеспечивает формирование полноценной структуры роговицы ни во время внутриутробного развития, ни в постэмбриональный период. SNP-мутации в генах *COL4A3* (4A4) и *COL5A1*, кодирующих структуру коллагена IV и V типов, приводят к ослаблению стромы и постепенному разрушению боуменовой мембраны [21, 22]. Замены нуклеотидов в гене лизилоксидазы (*LOX*), сшивающей волокна коллагена, приводят к снижению эластичности роговицы и ее постепенному истончению [23, 24]. Сходные явления связаны с мутациями генов *HGF*, *ZNF469*, *FOXO1*, *MIR184*, *POLG*, *FEN1* и *WNT10A*, регулирующих синтез и организацию коллагеновых волокон, а также пролиферацию и апоптоз кератоцитов [25–28].

Гены, регулирующие активность тканевых протеолитических ферментов, в основном выполняют роль «генов внешней среды» (environmental genes), которые потенцируют действие триггеров и обеспечивают предрасположенность к кератоконусу [29]. К этой группе относятся гены, кодирующие структуру регуляторных молекул, ключевые ферменты репликации, факторы транскрипции, а также ряд митохондриальных белков. Как правило, мутантные аллели этих генов экспрессируются не только в тканях глаза, но и в клетках других органов и систем. Так, мутации в генах *DOCK9* и *ZEB1*, помимо ослабления биомеханических свойств роговицы, могут инициировать нарушения регуляции клеточной пролиферации и апоптоза в различных органах и тканях [17, 30, 31]. Гены *CAST* и *FEN1* участвуют в дифференцировке кератиноцитов и экспрессируются как в тканях органа зрения, так и в клетках кожного и слизистого эпителия [28, 32].

Гены, регулирующие механизмы естественной детоксикации. Фенотип мутантных аллелей гена *SOD1* проявляется несостоятельностью фермента супероксиддисмутазы-1. При этом утрачивается способность связывать супероксидные радикалы, образуемые в роговице в результате окислительного стресса под действием ультрафиолетового облучения, что может служить причиной гибели кератоцитов, наблюдаемой при кератоконусе [33].

Гены клеточных рецепторов универсальны для различных органов и тканей. С развитием кератоконуса ассоциированы гены, кодирующие структуру

Таблица 1

Основные гены, ассоциированные с развитием кератоконуса

Ген	Кодируемый белок (продукт экспрессии)
<i>Гены, кодирующие клеточный цикл и метаболизм кератоцитов</i>	
<i>COL4A3 (4A4)</i>	Коллаген IV типа, состоящий из трех α -субъединиц.
<i>COL5A1</i>	Коллаген V типа
<i>LOX</i>	Лизилоксидаза, участвует в сшивании волокон коллагена и эластина роговицы
<i>ZNF469</i>	Цинксодержащий белок, фактор транскрипции и регулятор синтеза и организации коллагеновых волокон
<i>VSX1</i>	Фактор транскрипции, экспрессирующийся в эмбриогенезе и при повреждении роговицы
<i>FOXO1</i>	Фактор транскрипции, регулирует клеточную пролиферацию и апоптоз кератоцитов.
<i>WNT10A</i>	Регуляторный белок, обеспечивает развитие эмбриональных кератоцитов
<i>MIR184</i>	МикроРНК (миРНК), участвует в регуляции апоптоза и клеточного цикла кератоцитов
<i>POLG</i>	Митохондриальная ДНК-полимераза- γ , катализирует синтез мтДНК кератоцитов
<i>HGF</i>	Фактор роста гепатоцитов, участвует в пролиферации элементов стромы
<i>FLG</i>	Белок филагрин – маркер дифференцировки кератиноцитов
<i>IL-1RA</i>	Цитокин, взаимодействующий с рецептором интерлейкина-1, регулирует клеточные сигналы
<i>TGFB1</i>	Цитокин, контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку
<i>Гены, регулирующие активность тканевых протеаз</i>	
<i>DOCK9</i>	Фактор пуринового обмена, активирующий малый G-белок циклина cdc42 и протеинзависимую киназу
<i>ZEB1</i>	Фактор транскрипции интерлейкина-2
<i>RAB3GAP1</i>	Малый белок G-рецептора из семейства Rab3, контролирует кальций-опосредованный экзоцитоз
<i>FEN1</i>	Эндонуклеаза FEN1, участвует в репарации окислительных повреждений мтДНК кератоцитов
<i>XRCC1</i>	Фермент эксцизионной репарации ДНК
<i>PDGFRA</i>	Сигнальный белок рецепторной тирозинкиназы, связывается с тромбоцитарным фактором роста
<i>CAST</i>	Протеолитическая система кальпаин/кальпаستатин, регулирует метаболизм кератоцитов
<i>RAD51</i>	Основной фермент системы гомологичной рекомбинации и репарации ДНК
<i>MAP3K19</i>	Протеинкиназа, активатор пути TGF β , регулирует клеточный метаболизм, пролиферацию и апоптоз
<i>Гены, регулирующие механизмы естественной детоксикации</i>	
<i>SOD1</i>	Супероксиддисмутаза, защищает внутриклеточное пространство от супероксид-анионов
<i>TF</i>	Трансферрин, фактор роста эпителия роговицы, предотвращает его повреждение свободными радикалами
<i>Гены клеточных рецепторов и сигнальных молекул</i>	
<i>SLC4A11</i>	Мембранный транспортный белок, участвует в росте и пролиферации клеток, активируя сигнальные пути
<i>KCND3</i>	Структурный компонент K ⁺ -каналов, регулирует высвобождение нейромедиаторов, транспорт электролитов
<i>MPDZ-NF1B</i>	Белки с доменом PDZ, участвуют в формировании клеточных рецепторов и регуляции клеточной активности

G-белков, интерлейкинов, мембранных и внутриклеточных рецепторов, а также некоторых сигнальных молекул [34, 35]. Эти факторы генетической предрасположенности отличаются высокой полиморфностью, определяющей генетическую структуру каждой конкретной популяции.

Генетическая эпидемиология

Несмотря на широкий диапазон генов, ассоциированных с развитием кератоконуса, до настоящего времени остаются неопределенными генетические маркеры, позволяющие надежно выявлять предрасположенность к данному заболеванию. Отчасти это объясняется аллельным разнообразием генов-кандидатов, каждый из которых, как правило, может претерпевать

несколько маркерных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов, что затрудняет поиск диагностически значимых вариантов и требует проведения большого объема исследований (табл. 2).

Анализ многочисленных данных литературы выявил различия между показателями значимости ассоциации генетических маркеров. Высокая ассоциация с кератоконусом характерна для SNP-мутаций в участках генома, кодирующих коллагены (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL5A1*), факторы регуляции активности протеаз (*CAST*, *MPDZ-NF1B*, *MAP3K19*), а также белки и сигнальные молекулы клеточных рецепторов (*KCND3*, *F469* и др.) [3, 11, 24, 35, 48]. Вместе с тем установленная значимость ассоциации одних и тех же маркеров существенно отличается в различных исследованиях. Так,

Таблица 2

Наиболее известные мутации, рассматриваемые в качестве потенциальных маркеров кератоконуса

Ген	Мутации/однонуклеотидные полиморфизмы	Источники
VSX1	R166W; L159M	[36–38]
DOCK9	A2262>C; 2380–134A>C; 1089+29G>C	[20, 39]
ZEB1	1920G>T; 2249C>A	[40]
COL4A3	rs2721051; rs4894535; rs1324183; rs1536482; rs7044529	[21, 22]
COL4A4	rs55703767	[32, 41]
COL5A1	rs1536482; rs7044529	[21]
LOX	rs10519694; rs2956540; rs1800449473; rs2288393	[42, 43]
ZNF469	rs9938149; 5353C>T; 2150delT	[5, 22]
FOXO1	rs2721051, rs9938149, rs1324183	[11, 35]
MIR184	57C>U; 8C>A; 3A>G	[5, 17]
FEN1	–441G>A; 61564299G>T	[28]
RAD51	rs1801321; rs1801320	[44]
HGF	rs3735520; rs17501108; rs1014091	[9]
FLG	2282del4	[3, 5, 45]
CAST	rs4434401	[46]
RAB3GAP1	rs4954218	[6, 45]
IL-1RA	rs1143627; rs16944	[34]
TF	3296G>A; 3481A>G	[47]
MAP3K19	rs4954218	[11]
KCND3	rs4839200	[35, 48]
MPDZ-NF1B	rs1324183	[11, 35]

Таблица 3

Доминирование генов предрасположенности к кератоконусу среди населения различных географических регионов [3, 4, 49]

Регион	Гены
Европа	COL, FAS, FASLG, CAST, miR-184, ZEB1
Индия	VSX1, WNT7B
Китай	IL1A, IL1B
Северная Америка	COL, PPI5K2
Ближний Восток	VSX1, RETGC-1, ZNF469, FOXO1
Центральн. Америка	COL, TGFBI, DOCK9
Юго-Восточная Азия	FRAP1, PDGFRA
Австралия	WNT7B, RAB3GAP1

например, расчетный показатель отношения шансов для полиморфизма rs55703767 в гене COL4A3 при сравнительном обследовании больных и лиц контрольной группы из Словении достигал 0,06 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о значимой ассоциации и информативности генетического маркера. В ходе аналогичного обследования коренных жителей Греции отношение шансов оказалось существенно ниже и не позволяло рассматривать данный полиморфизм в качестве надежного маркера предрасположенности к кератоконусу [41]. При изучении однонуклеотидных полиморфизмов rs10519694 гена LOX в геноме пациентов европейского

и китайского происхождения регистрировалось статистически значимое превышение отношения шансов в сравнении с жителями Чехии [34]. Также противоречивые данные были получены при сравнении других маркеров предрасположенности к кератоконусу, таких как rs4434401 в гене CAST, rs3735520 и rs17501108 в гене HGF, rs4954218 в гене MAP3K19, а также rs4839200 в гене KCND3 [10, 11, 35, 48]. Выявленные отличия свидетельствуют о генетической гетерогенности населения различных географических регионов по признакам предрасположенности к кератоконусу.

Гетерогенность наследственных признаков предрасположенности к кератоконусу подтверждается исследованиями генетической структуры населения, проведенных в Европе, Азии, на территории Индокитая, Северной и Центральной Америки, в Австралии (табл. 3).

Установлено, что геном европейцев, страдающих кератоконусом, содержит мутантные аллели около десяти основных генов предрасположенности. В генофонде населения Индии и Ближнего Востока доминируют мутантные аллели патогенетического

фактора задней полиморфной дистрофии роговицы. В Североамериканских популяциях диагностической значимостью обладают мутации генов коллагена. У жителей стран Центральной Америки, страдающих кератоконусом, генетические признаки патологии коллагена сочетаются с мутациями трансформирующего ростового фактора. Среди населения Австралии у лиц с клинически выраженным кератоконусом нередко выявляются генетические признаки повреждения ключевых белков WNT-сигнальных путей.

Генетическая структура популяций отличается не только спектром представляющих ее генов-кандидатов, но и набором SNP-мутаций. Так, например, ген коллагена COL5A1 у больных из Северной Ирландии представлен двумя аллелями, один из которых включает полиморфизм rs1536482, а другой – rs7044529, в то время как в Чехии – лишь одним из них [10, 11, 48]. При этом в генофонде населения Австралии эти аллели не регистрируются вообще [35]. Сходная ситуация складывается и в отношении мутантных аллелей генов лизилоксидазы и фактора роста гепатоцитов, распространенных среди населения Чехии, Китая и Австралии [9, 11].

Заключение

Гены, ассоциированные с кератоконусом, характеризуются аллельным разнообразием и множественными

мутациями, отличающимися разной степенью ассоциации с клинически выраженным заболеванием. Генотипы представителей различных этнических групп и географических регионов могут отличаться по признакам и маркерам предрасположенности к этому заболеванию. Поиск надежных наследственных маркеров кератоконуса требует широкого изучения генетической структуры каждой конкретной популяции. Перспективным направлением предупреждения этого заболевания и профилактики инвалидности по зрению может стать генетическая паспортизация с учетом особенностей наследственных маркеров, характерных для различных групп населения.

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 – АИС, СВЧ, БЮК

Сбор и обработка материала – АИС, ЕЯА, МАЛ, АНК

Статистическая обработка – АИС, МАЛ, ДВГ

Написание текста – АИС, ЕЯА, МАЛ, ДВГ

Редактирование – АИС, СВЧ, АНК, БЮК

Литература / References

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297–319.
- Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015. doi: 10.1155/2015/795738
- Куликов А.Н., Чурашов С.В., Камилова Т.А., Рейтузов В.А. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза кератоконуса. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(2):62–71. [Kulicov AN, Churashov SV, Kamilova TA, Reituzov VA. Molecular genetic aspects of keratoconus pathogenesis. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(2):62–71 (In Russ).]
- Скородумова Л.О., Белодедова А.В., Шарова Е.И., Мalyugin Б.Э. Поиск генетических маркеров для уточняющей диагностики кератоконуса. *Биомедицинская химия*. 2019;65(1):9–20. [Skorodumova LO, Belodedova AV, Sharova EI, Malyugin BE. Search for genetic markers for precise diagnostics of keratoconus. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019;65(1):9–20 (In Russ).]
- Abu-Amro KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of keratoconus: Where do we stand? *J Ophthalmol*. 2014. doi:10.1155/2014/641708
- Bae HA, Mills RAD, Lindsay RG, Phillips T, Coster DJ, Mitchell P, et al. Replication and meta-analysis of candidate loci identified variation at RAB3GAP1 associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):5132–5.
- Chang H-Y, Chodosh J. The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(5–6):275–80.
- Ali BM, Abdu M, Yaw CY, Mohidin N. Clinical characteristics of keratoconus patients in Malaysia: A review from a cornea specialist centre. *J Optom*. 2012;5(1):38–42.
- Burdon KP, Macgregor S, Bykhovskaya Y, Javadiyan S, Li X, Laurie KJ, et al. Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8514–9.
- Dudakova L, Palos M, Jirsova K, Stranecky V, Krepelova A, Hysi PG, Liskova P. Validation of rs2956540:G>C and rs3735520:G>A association with keratoconus in a population of European descent. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1581–3.
- Liskova P, Dudakova L, Krepelova A, Klema J, Hysi PG. Replication of SNP associations with keratoconus in a Czech cohort. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172365. doi: 10.1371/journal.pone.0172365
- Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zorapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem*. 2002;50(3):341–51.
- Gondhowardjo TD, van Haeringen NJ, Völker-Dieben HJ, Beekhuis HW, Kok JHC, van Rij G, et al. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas. *Cornea*. 1993;12(2):146–54.
- Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmolog*. 2005;112(4):654–9.
- Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*. 2008;27(7):758–63.
- Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004; 29(1):35–40.
- Burdon KP, Vincent AL. Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom*. 2013;96(2):146–54.
- Héon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: A gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet*. 2002;11(9):1029–36.
- Mazzotta C, Traversi C, Raiskup F, Rizzo CL, Renieri A. First identification of a triple corneal dystrophy association: Keratoconus, epithelial basement membrane corneal dystrophy and fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(3):281–8.
- Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: A review. *Reprod Syst Sex Disord*. 2012;S6:001. doi: 10.4172/2161-038X.S6-001
- Li X, Bykhovskaya Y, Canedo AL, Haritunians T, Siscovick D, Aldave AJ, et al. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):2696–704.
- Sahebjada S, Schache M, Richardson AJ, Snibson G, Daniell M, Baird PN. Association of the hepatocyte growth factor gene with keratoconus in an Australian population. *PLoS One*. 2014;9(1):e84067. doi: 10.1371/journal.pone.0084067
- Dudakova L, Liskova P, Trojek T, Palos M, Kalasova S, Jirsova K. Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res*. 2012;104:74–81.
- Zhang J, Zhang L, Hong J, Wu D, Xu J. Association of common variants in LOX with keratoconus: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145815. doi: 10.1371/journal.pone.0145815
- Atilano SR, Coskun P, Chwa M, Jordan N, Reddy V, Le K, et al. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1256–63.
- Chwa M, Atilano SR, Hertzog D, Zheng H, Langberg J, Kim DW, et al. Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4361–9.
- Hsu R-J, Ho J-Y, Cha T-L, Yu D-S, Wu C-L, Huang W-P, et al. WNT10A plays an oncogenic role in renal cell carcinoma by activating WNT/β-catenin pathway. *PLoS One*. 2012;7(10):e47649. doi: 10.1371/journal.pone.0047649
- Wojcik KA, Synowiec E, Sobierajczyk K, Izdebska J, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Polymorphism of the DNA base excision repair genes in keratoconus. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):19682–99.
- Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4–9. [Baranov VS. Evolution of predictive medicine. Old ideas and new entities. *Medical Genetics*. 2017;16(5):4–9 (In Russ).]
- Okumura N, Minamiyama R, Ho L, Kay EP. Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Lab Invest*. 2015;95(11):1291–304.
- Yellore VS, Rayner SA, Nguyen CK, Gangalum RK, Jing Z, Bhat SP, Aldave AJ. Analysis of the role of ZEB1 in the pathogenesis of

- posterior polymorphous corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):273–8.
32. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J. The calpain system. *Physiol Rev.* 2003;83(3):731–801.
 33. Mootha VV, Kanoff JM, Shankardas J, Dimitrijevic S. Marked reduction of alcohol dehydrogenase in keratoconus corneal fibroblasts. *Mol Vis.* 2009;15:706–12.
 34. Nowak DM, Karolak JA, Kubiak J, Gut M. Substitution at IL1RN and deletion at SLC4A11 segregating with phenotype in familial keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):2207–15.
 35. Sahebzada S, Schache M, Richardson AJ, Snibson G, MacGregor S, Daniell M, Baird PN. Evaluating the association between keratoconus and the corneal thickness genes in an independent Australian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13):8224–8.
 36. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7): 2820–2.
 37. Dash DP, George S, O'Prey D, Burns D, Nabili S, Donnelly U, et al. Mutational screening of VSX1 in keratoconus patients from the European population. *Eye.* 2010;24(6):1085–92.
 38. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, Tsotridou E, Orfani-dou M, Bakaloudi DR, et al. Genetic aspects of keratoconus: A literature review exploring potential genetic contributions and possible genetic relationships with comorbidities. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(2):263–92.
 39. Pothula S, Bazan HE, Chandrasekhar G. Regulation of Cdc42 expression and signaling is critical for promoting corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5343–52.
 40. Lechner J, Dash DP, Muszynska D, Hosseini M, Segev F, George S, et al. Mutational spectrum of the ZEB1 gene in corneal dystrophies supports a genotype-phenotype correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3215–23.
 41. Kokolakis NS, Gazouli M, Chatziralli IP, Koutsandrea C, Gadzio-ufas Z, Peponis VG, et al. Polymorphism analysis of COL4A3 and COL4A4 genes in Greek patients with keratoconus. *Ophthalmic Genet.* 2014;35(4):226–8.
 42. Bykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A, et al. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):4152–7.
 43. Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad M-H, Bahari G, Yari D. Association of Lysyl oxidase (LOX) polymorphisms with the risk of keratoconus in an Iranian population. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(4):309–14.
 44. Synowiec E, Wojcik KA, Izdebska J, Binczyk E, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Polymorphisms of the homologous recombination gene RAD51 in keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Dis Markers.* 2013;35(5):353–62.
 45. Jeyabalan N, Shetty R, Ghosh A, Anandula VR, Ghosh AS, Kumaramanickavel G. Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):384–8.
 46. Li X, Bykhovskaya Y, Tang YG, Picornell Y, Haritunians T, Aldave A, et al. An association between the calpastatin (CAST) gene and keratoconus. *Cornea.* 2013;32(5):696–701.
 47. Wójcik KA, Synowiec E, Jiménez-García MP, Kaminska A, Polakowski P, Blasiak J, et al. Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Biomed Res Int.* 2013. doi: 10.1155/2013/247438
 48. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet.* 2013;45(2):155–63.
 49. Абдулалиева Ф.И. Эпидемиология кератоконуса в разных странах. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(1):104–6. [Abdualieva FI. Epidemiology of keratoconus in different countries. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(1):104–6 (In Russ).]

УДК 617.7-007.681-085.217.24

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23

Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов

Е.Э. Филимонова¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}, М.А. Есина¹, Л.В. Павлющенко¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия;² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Анализ литературы по основным вопросам, касающимся системных и местных (офтальмологических) бета-адреноблокаторов (БАБ). Освещены терапевтические эффекты, аспекты селективности и преимущества современных кардиотропных препаратов. Особое внимание уделено частоте побочных эффектов при приеме системных и офтальмологических БАБ и мероприятиям по ее снижению. На основе собственного клинического опыта выделены системные аддитивные эффекты при глаукоме, протекающей на фоне ряда хронических заболеваний. Даны рекомендации по минимизации риска побочных эффектов БАБ у пациентов с глаукомой и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, первичная открытоугольная глаукома, аддитивные эффекты, соматическая патология

Поступила в редакцию 15.04.2021. Получена после доработки 22.04.2021. Принята к печати 31.08.2021

Для цитирования: Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Есина М.А., Павлющенко Л.В. Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:17–23. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23

Для корреспонденции: Филимонова Елена Эдуардовна – врач Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0003-2170-9169; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Application of beta-adrenoblockers in patients with glaucoma, possibilities of predicting and minimizing risk of side effects

E.E. Filimonova,¹ E.L. Sorokin,^{1,2} M.A. Esina,¹ L.V. Pavlyushchenko¹¹ S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia;² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Summary: The review of the literature on general issues concerning systematic and local (ophthalmological) beta-blockers (BB). Therapeutic effects, aspects of selectivity and the advantages of modern cardiotropic agents are highlighted. Special attention is paid to the frequency of side effects when taking systematic and ophthalmological BB and measures to decrease the frequency. Systematic additive effects in case of glaucoma caused by a range of chronic diseases were pointed out on the basis of its clinical experience. Recommendations to minimize the risk of BB side effects among patients having glaucoma and accompanying diseases of cardiovascular and respiratory systems were proposed.

Keywords: beta-blockers, primary open-angle glaucoma, additive effects, somatic pathology

Received 15 April 2021; Revised 22 April 2021; Accepted 31 August 2021

For citation: Filimonova EE, Sorokin EL, Esina MA, Pavlyushchenko LV. Application of beta-adrenoblockers in patients with glaucoma, possibilities of predicting and minimizing risk of side effects. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:17–23. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23

Corresponding author: Elena E. Filimonova, MD, Khabarovsk branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2170-9169; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Впервые теория бета-адренергической рецепции появилась в середине XX века. Так, в 1948 г. R.P. Ahlquist описал два функциональных вида адренорецепторов. Исходя из качественных и количественных различий в действии основных катехоламинов (адреналина и норадреналина) на органы и ткани, он предложил подразделять их рецепторы на альфа- и бета-типы [1].

Катехоламины стимулируют одновременно альфа- и бета-адренорецепторы. Адреналин считается классическим примером прямого альфа- и бета-миметика. Норадреналин как медиатор действует и на альфа-, и на

бета-адренорецепторы, а в качестве лекарственного средства – на альфа-адренорецепторы. Обычно стимуляция рецепторов альфа-типа вызывает эффекты возбуждения, а стимуляция бета-адренорецепторов сопровождается ингибированием и торможением. Однако из этого правила имеются исключения. В миокарде преобладают бета-адренорецепторы, которые по механизму действия относятся к стимулирующим. В желудочно-кишечном тракте расположены как альфа-, так и бета-адренорецепторы, которые, напротив, относятся к ингибирующим [1, 2]. Альфа-адренорецепторы

сосредоточены преимущественно в кровеносных сосудах кожи, слизистых оболочек, мозга и брюшной полости (почек и кишечника, сфинктеров пищеварительного тракта, трабекул селезенки). Перечисленные сосуды относятся к разряду емкостных. При возбуждении альфа-адренорецепторов происходит активизация физиологических процессов: сокращение гладких мышц сосудов, матки, уретры, дилататора зрачка и т.д. [3]. Повышается уровень артериального давления. Стимулируя симпатическую иннервацию радиальной мышцы радужки глаза, адреналин расширяет зрачок (мидриаз). Сокращение капсулы селезенки сопровождается выбросом в кровь большого количества эритроцитов. Последняя реакция имеет защитный характер при гипоксии и кровопотере [4].

Бета-адренорецепторы широко представлены во всех тканях и системах организма: в сердце, легких, почках, кровеносных сосудах и эндокринных железах, в нервной системе и на форменных элементах крови. Их возбуждение ведет к дилатации периферических сосудов, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, увеличению силы и частоты сердечных сокращений, сопровождается повышением автоматизма и проводимости в атриовентрикулярном узле [5]. Бета-адренорецепторы подразделяются на две группы: бета₁ (локализованы в сердце) и бета₂ (локализованы в бронхах, сосудах скелетных мышц, легочных, мозговых и коронарных сосудах, в матке). Стимуляция бета₁-рецепторов сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений, улучшением проводимости и повышением автоматизма сердца, усилением гликогенолиза и липолиза [5, 6]. Стимуляция бета₂-рецепторов вызывает расслабление скелетных мышц, гладких мышц бронхов и кровеносных сосудов. Это означает, что бета₂-адренорецепторы относятся к классическим «тормозным». Такое расположение рецепторов возникло в процессе эволюции. Целесообразность этого расположения обусловлена тем, что при возникновении опасности было необходимо резко повысить интенсивность работы сердца, расширить бронхи, увеличить просвет сосудов головного мозга [7].

Терапевтические эффекты бета-адреноблокаторов

Бета-адреноблокаторы (БАБ) успешно применяются в кардиологической практике для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы уже более полувека. В большинстве международных и национальных рекомендаций они признаются препаратами первого ряда при ишемических болезнях сердца и артериальной гипертензии [7, 8]. Основные лечебные эффекты блокады бета-адренорецепторов:

- ♦ гипотензивный эффект, который обусловлен вазодилатацией, в том числе за счет угнетения продукции ренина и ангиотензина II, ослабления центральных адренергических влияний, снижения сердечного выброса;
- ♦ антиишемический эффект, достигаемый путем снижения частоты сердечных сокращений и сократимости

миокарда, уменьшения потребности миокарда в кислороде;

- ♦ антиаритмический эффект – результат прямого электрофизиологического действия БАБ, вызывающего снижение частоты сердечных сокращений и порога спонтанной деполяризации эктопических водителей ритма, удлинение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла.

Описаны и иные механизмы действия БАБ, в частности уменьшение выраженности апоптоза и угнетение агрегации тромбоцитов [9].

БАБ широко используются при лечении артериальной гипертензии, аритмий, хронической сердечной недостаточности, ишемических болезней сердца, кардиомиопатий. Их также применяют с целью уменьшения portalной гипертензии при циррозе печени, используют при мигрени, эссенциальном треморе и тиреотоксикозе [6, 10–12].

Неселективные бета-адреноблокаторы, побочные эффекты

Первый пероральный БАБ – пропранолол – был синтезирован в 1964 г. шотландским фармакологом J. Black. В 1988 г. за эту работу и ряд других исследований он был удостоен Нобелевской премии по медицине. Действие препаратов этого класса связано с уменьшением влияния катехоламинов посредством блокирования адренергических рецепторов. Катехоламины, как известно, оказывают инотропное, хронотропное и вазоспастическое действие [13].

После внедрения в широкую практику пропранолола, воздействующего с одинаковой степенью на оба типа рецепторов, обнаружились существенные побочные эффекты: гипотония, брадикардия, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности и блокады сердца, синдром слабости синусового узла, нарушения периферического кровообращения, эректильная дисфункция, повышение гликемии и возникновение инсулинорезистентности, усугубление дислипидемии. Широкий спектр абсолютных и относительных противопоказаний – хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – значительно ограничивал сферу его применения [14]. Наиболее серьезным препятствием к назначению неселективных БАБ считается наличие хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Это обусловлено тем, что при блокаде бета₂-адренорецепторов, расположенных в бронхолегочной системе, происходят бронхоспазм и диспноэ [15]. Часто при лечении БАБ возникают чувство усталости, ухудшение переносимости физической нагрузки, бессонница [16].

Кардиоселективные бета-адреноблокаторы

В 1967 г. были открыты подтипы бета₁- и бета₂-адренорецепторов и разработана концепция селективной бета₁-адреноблокады [17]. На смену неселективным пришли селективные (кардиоселективные) БАБ – метопролол, атенолол, бисопролол

и небиволол, – в большей степени влияющие на бета₁-адренорецепторы. Наличие селективности расширило сферу применения БАБ и снизило риск побочных эффектов, которые в основном обусловлены воздействием на бета₂-адренорецепторы, расположенные в гладких мышцах бронхов, сосудов и др. [18]. Селективные бета₁-адреноблокаторы имеют ряд существенных преимуществ перед неселективными. Они значительно меньше повышают периферическое сосудистое сопротивление и в большей степени снижают выраженность вазоконстрикторной реакции на катехоламины. Из-за этого их эффект более выражен у курильщиков, они реже провоцируют гипогликемию у больных сахарным диабетом и, как правило, не демонстрируют синдрома отмены [19]. Селективные бета₁-адреноблокаторы более безопасны для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, в меньшей степени изменяют липидный состав крови [20]. Однако следует помнить, что эта селективность относительна и дозозависима, т.е. она уменьшается при увеличении дозы препарата [21]. Вероятность бронхообструкции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких становится тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и меньше его доза.

Фармакодинамика и фармакокинетика бета-адреноблокаторов

Все разновидности БАБ различаются по степени растворимости в липидах. Так, по липофильности они делятся на гидрофильные (атенолол, надолол, соталол), липофильные (метопролол, бетаксолол, пропранолол) и амфифильные (бисопролол). Имеются значительные отличия препаратов из этой группы не только в фармакодинамике, но и в фармакокинетике [22].

Длительность сохранения эффекта БАБ определяется скоростью их связывания и диссоциации с бета-адренорецепторами. Выделена целая группа подобных лекарств с длительным периодом полувыведения: бисопролол (11 часов), бетаксолол (15–20 часов). Если первые БАБ требовали 3–4-кратного приема, атенолол и метопролол – двукратного, то к настоящему времени разработаны лекарственные средства для однократного приема (бисопролол, небиволол), действующие в течение суток, что повышает приверженность пациентов к терапии [23].

Побочные эффекты бета-адреноблокаторов и мероприятия по их снижению

При анализе побочных эффектов БАБ в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при лечении сердечной недостаточности показано, что они повышают абсолютный риск гипотонии на 11 %, головокружений – на 57 % и брадикардии – на 38 %. Поэтому следует соблюдать осторожность, назначая эти лекарственные препараты при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей с симптомами перемежающей хромоты [21]. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями велика распространенность сахарного диабета. Ввиду

этого применение БАБ здесь требует осторожности, поскольку они снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию. Использование неселективных препаратов может сопровождаться повышением гликемии и возникновением инсулинорезистентности [24].

Контроль за состоянием пациентов, принимающих БАБ, обязательно должен включать измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления (в начале лечения ежедневно, затем один раз в три–четыре месяца), проведение электрокардиографии, определение уровня гликемии у лиц с сопутствующим сахарным диабетом (один раз в три месяца). У пожилых людей рекомендуется контролировать функцию почек (один раз в три–четыре месяца).

Применение бета-адреноблокаторов в офтальмологической практике

Как показали исследования 70-х годов прошлого века, БАБ влияют на выработку водянистой влаги глаза и улучшают ее циркуляцию. Бета-адренорецепторы широко представлены в трабекулярной ткани глаза, эпителии хрусталика, цилиарных, хориоидальных и даже ретинальных артериях. Особенно высока плотность бета₂-адренорецепторов в беспигментном эпителии цилиарного тела. Использование БАБ в виде местных инстилляций стало большим шагом вперед в гипотензивной терапии глаукомы. К настоящему времени их популярность у офтальмологов такова, что в течение последних лет при лечении глаукомы БАБ стали относить к рекомендованным препаратам второй линии [9, 25].

Механизмы местного гипотензивного действия инстилляций БАБ заключаются в следующем. Поскольку активация бета₁- и бета₂-адренорецепторов цилиарного тела с помощью катехоламинов инициирует повышение секреции внутриглазной жидкости, то их блокада вызывает обратный эффект, что приводит к снижению офтальмотонуса [26]. При длительном применении БАБ наблюдается улучшение показателей оттока водянистой влаги глаза, что, по-видимому, связано с освобождением склерального синуса [27].

Консервативное лечение глаукомы подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для стойкого поддержания нормального уровня внутриглазного давления [28]. К настоящему времени значительная часть пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (более 50 %) применяют БАБ в виде инстилляций [29]. На фармацевтическом рынке они представлены как неселективными, так и селективными лекарственными средствами из данной группы.

Одно из приоритетных мест занимает неселективный БАБ тимолола малеат («Оптимол», «Офтан-тимолол», «Офтенсин», «Тимогексал», «Тимоптик», «Тимоптик-депо» и др.) [30]. Существуют несколько фиксированных комбинаций препаратов, широко применяемых в Российской Федерации: антагонист

бета-адренорецепторов 0,5 % тимолол в комбинации с простагландинами, ингибиторами карбоангидразы или антагонистами альфа-адренорецепторов. Большинство специалистов подтверждает эффективность подобных фиксированных комбинаций в сравнении с монотерапией или последовательным применением тех же лекарств. При синергизме действия препаратов нескольких групп потенцируется гипотензивный эффект, число инстилляций уменьшается, и это способствует повышению качества жизни пациента [31]. Но выяснилось и то, что при местном применении БАБ могут возникать как локальные, так и системные побочные эффекты. К первым относятся гиперемия конъюнктивы, слезотечение или уменьшение слезоотделения, светобоязнь, отек эпителия роговицы, жжение и зуд в глазах, гиперемия кожи век, кратковременное нарушение остроты зрения. В большей степени побочные эффекты выражены у неселективных БАБ [32].

Системные побочные эффекты бета-адреноблокаторов, используемых в офтальмологии

Учитывая многоплановое действие БАБ, в последние годы все большее число офтальмологов стало обращать внимание на различные побочные эффекты при их местном применении [33]. По данным литературы, частота побочных эффектов гипотензивных препаратов достаточно высока и часто недооценивается, как специалистами, так и пациентами. Последние часто не связывают ухудшение общего состояния с применением глазных капель и поэтому не сообщают врачу о тревожных симптомах. Побочные эффекты БАБ могут возникать как сразу при их назначении, так и гораздо позже – в течение нескольких месяцев и даже лет после кумуляции определенного количества препарата [34].

В разделе «Побочное действие» аннотаций местных гипотензивных препаратов, рекомендуемых при лечении глаукомы, описано их влияние на сердечно-сосудистую систему и возможные неблагоприятные нежелательные реакции. Поскольку при инстилляциях данные препараты через богатую сосудами конъюнктивальную сеть моментально всасываются в кровеносное русло, то их эффекты отнюдь не ограничиваются глазом. Бытующее в среде врачей, как терапевтов, так и офтальмологов, мнение о том, что глазные капли более безопасны, чем те же лекарства, принимаемые перорально, глубоко ошибочно. Существуют отдельные сообщения о том, что системный эффект от использования глазных капель может даже превосходить результат от перорального приема аналогичного препарата, что связано с его интенсивным всасыванием в кровоток через слизистую оболочку конъюнктивального мешка и носа [35]. При этом препарат, минуя печень, сразу попадает в системный кровоток, что усиливает действие конкретной его дозы [36]. К возможным системным эффектам БАБ при инстилляциях в конъюнктивальную полость со стороны сердечно-сосудистой системы относятся [37]:

- ♦ отрицательный хронотропный эффект (значимо для пациентов с синдромом слабости синусового узла);

- ♦ отрицательный инотропный эффект (значимо для пациентов с хронической сердечной недостаточностью);
- ♦ отрицательный дромотропный эффект (значимо для пациентов с атриовентрикулярными блокадами).

Профилактика системных эффектов офтальмологических бета-адреноблокаторов

Профилактика системных эффектов противоглаукомных лекарственных средств должна заключаться в активном выявлении абсолютных противопоказаний (с участием терапевта, кардиолога) и консультировании пациентов с сочетанной патологией соответствующими специалистами. При относительных противопоказаниях перед решением вопроса о назначении антиглаукомных препаратов, следует применять пальцевую блокаду слезных протоков после инстилляции гипотензивных препаратов [38]. Лечение офтальмологических больных должно проводиться с учетом коморбидного фона, поскольку при увеличении количества медикаментов повышается риск их побочных эффектов и нежелательного воздействия [39].

Абсолютными противопоказаниями к применению офтальмологических БАБ считаются бронхиальная астма, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада II–III степени, выраженная синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 55 в мин.), синкопальные состояния неясного генеза. В ряде случаев действие БАБ сопровождается ночной гипотонией, что может стать фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [40].

Особенности фармакокинетики местных бета-адреноблокаторов

Степень выраженности, а также частота системных побочных эффектов при местном применении БАБ обусловлены особенностями их фармакокинетики. Так, при использовании тимолола малеата отсутствует его первичный метаболизм в печени, что приводит к значительной концентрации данного препарата в плазме крови и повышению риска системных побочных реакций. Уровень содержания тимолола малеата в плазме и период его полувыведения напрямую зависят от активности изоферментов печени, в частности цитохрома P450 2D6, кодируемого геном CYP2D6 [41]. Вариабельность системного ответа объясняется полиморфизмом этого гена, т.е. наличием множества его аллельных вариантов [42]. Известно, что около 50 % всех нетипичных фармакологических ответов, таких как неэффективность лекарственных средств или нежелательные лекарственные реакции, обусловлены генетическими особенностями пациентов [43].

Системные аддитивные эффекты бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, протекающей на фоне хронических заболеваний

Преимущественное число пациентов, страдающих глаукомой, составляют лица пожилого и преклонного

возрастов. Большинство из них имеет хронические сердечно-сосудистые заболевания, требующие постоянной системной гипотензивной и антиангинальной терапии [43, 44]. Пациент с первичной открытоугольной глаукомой пожилого или старческого возраста в среднем имеет 6,3 соматических заболевания. В возрасте 43–54 лет количество больных первичной открытоугольной глаукомой в общей популяции составляет 0,9 %, а в возрастной группе 70–79 лет доходит до 4,7 %. [44]. Наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием здесь считается артериальная гипертензия. По данным исследования SAGE, проведенного в России в 2007–2010 гг., среди населения в возрасте 50–69 лет распространенность артериальной гипертензии составляет 47 %, а в возрасте 70 и старше она достигает 65,2 %. Причем представители возрастной группы 65–79-летних чаще всего принимают препараты из группы БАБ [43].

Для лечения ишемических болезней сердца и артериальной гипертензии кардиологами часто назначаются пероральные селективные БАБ. Чаще всего это метопролол в дозе 50–100 мг/сутки, или бисопролол – 5–10 мг/сутки [44]. Сочетание глаукомы и сердечно-сосудистых заболеваний в старшей возрастной группе может вызвать ряд проблем в лечении пациентов, которые можно разделить на три группы:

1. Влияние препаратов, применяемых при глаукоме, на сердечно-сосудистую систему и течение сердечно-сосудистых заболеваний [45].
2. Влияние препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, на внутриглазное давление и течение глаукомы [46].
3. Взаимодействие между препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, и препаратами, используемыми при глаукоме [47].

Системные БАБ могут вызывать чрезмерное снижение артериального давления в ночное время, и при этом может отмечаться прогрессирование глаукомы из-за провоцирования повышения внутриглазного давления [47]. Поэтому важными аспектами при подборе фармакотерапии для данной категории пациентов считаются суточный мониторинг артериального давления и коррекция системного лечения терапевтом или кардиологом.

Анализируя соматическое состояние лиц с глаукомой, поступающих на лечение, мы все чаще сталкиваемся с серьезной проблемой несогласованности назначений БАБ офтальмологами, кардиологами и терапевтами. Предпосылками к этому служит наличие сочетанных с глаукомой сердечно-сосудистых заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости коррекции нежелательных побочных эффектов). При этом лекарственные вещества могут взаимодействовать между собой. При выборе лекарства врачу-офтальмологу необходимо учитывать препараты, уже назначенные по поводу сердечно-сосудистой патологии, так как они создают риск непрогнозируемого суммарного

эффекта. В литературе имеются отдельные сообщения на данную тему, однако отсутствуют сведения о частоте подобных реакций у пациентов с глаукомой, о суммарных дозах БАБ, наличии, степени тяжести и клинических проявлениях системных (аддитивных) реакций [48]. Нами была проведена оценка частоты и степени выраженности побочных реакций при одновременном местном и системном назначении БАБ пациентам с глаукомой, страдавшим системной сосудистой патологией. Также были выполнены анализ эффективности и безопасности комбинаций БАБ, мониторинг побочных эффектов в отношении сердечно-сосудистой и дыхательной систем [49]. Данные литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют, что при назначении местных антиглаукомных БАБ пожилым пациентам существует большая вероятность побочных реакций. Для минимизации риска подобных осложнений, как офтальмологам, так и кардиологам, следует тщательно собирать анамнез жизни и при этом избегать одновременного назначения системных и офтальмологических БАБ. Мы не рекомендуем назначать местные БАБ при лечении глаукомы у лиц, перенесших ранее инфаркт миокарда, имеющих нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий, в схему лечения которых входят, согласно международным стандартам, пероральные БАБ [50]. Кроме того, нежелательно назначение местных БАБ людям с исходными брадикардией и гипотонией. Офтальмологам следует также помнить, что инстилляции этих препаратов противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

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. Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Симпатическая активность и артериальная гипертензия: возможности коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(2):61–4. [Shayduk OYu, Taratukhin EO. Sympathetic activity and arterial hypertension: Potential for correction. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2):61–4 (In Russ).]
2. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Бета-адреноблокаторы. *Кардиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:377–95. [Martsevich SYu, Tolpygina SN. Beta-adrenoblockatory. *Kardiologiya: Natsionalnoye Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:377–95 (In Russ).]
3. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В., Сафонова Д.М., Яременко Т.В., Казарян С.А. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(2):87–91. [Erichew VP, Petrov SYu, Volzhanin AV, Safonova DM, Yaremenko TV, Kazaryan SA. Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(2):87–91 (In Russ).]
4. Leinck JR. *In introduction to cardiovascular physiology*. London: Butterworth; 1991.
5. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в различных клинических ситуациях.

- Медицинский совет. 2018;12:12–7. [Nebieridze DV. Topical issues of beta-blockers use in various clinical situations. *Medical Council*. 2018;(12):12–7 (In Russ).]
6. The task force on beta-blockers of European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart*. 2004;25:1341–62.
 7. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы: взгляд XXI века. *Русский медицинский журнал*. 2006;10:737–42. [Podzolkov VI, Osadchii KK. Beta-adrenoblockatory: vzglyad XXI veka. *Russian Medical Journal*. 2006;10:737–42 (In Russ).]
 8. Маколкин В.И. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: фокус на бета-адреноблокаторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6):89–93. [Makolkin VI. Stable coronary heart disease treatment: focus on beta-adrenoblockers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6):89–93 (In Russ).]
 9. Ухолкина Г.Б. Бета-блокаторы – современное состояние вопроса. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(22):1360–65. [Ukholkina GB. Beta-blokatory – sovremennoye sostoyaniye voprosa. *Russian Medical Journal*. 2010;18(22):1360–65 (In Russ).]
 10. Маколкин В.И. Значение бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. *Врач*. 2007;1:70–4. [Makolkin VI. Znachenije beta-adrenoblokatorov v lechenii arterial'noy gipertonii. *Vrach*. 2007;1:70–4 (In Russ).]
 11. Радченко А.Д. Место бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии в 2017 г.: так ли все плохо? *Артериальная гипертензия*. 2017;2:9–54. [Radchenko AD. Mesto beta-blokatorov v lechenii arterial'noy gipertenzii v 2017 g: Tak li vse plokhoe? *Arterial'naya Gipertenziya*. 2017;2:9–54 (In Russ).]
 12. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. *Сердце*. 2005;4(1):32–5. [Karpov YuA, Shubina AT. Beta-blokatory v lechenii profilaktike ishemiceskoy bolezni serdtsa. *Serdts*. 2005;4(1):32–5 (In Russ).]
 13. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(4):4–9. [Martsevich SYu. Beta-adrenoblockers: Treatment principles in international clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(4):4–9 (In Russ).]
 14. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Дроздова Е.Н., Бондаренко И.З., Табидзе Н.Д., Шестакова М.В. Сердечная недостаточность, сахарный диабет, бета-блокаторы и риск гипогликемий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4(3):47–51. [Aleksandrov AA, Shatskaya OA, Kuharenko SS, Drozdova EN, Bondarenko IZ, Tabidze ND, Shestakova MV. Heart failure, diabetes, beta-blockers and risk of hypoglycemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(3):47–51 (In Russ).]
 15. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. *Сердце*. 2007;6(6):305–9. [Avdeev SN, Baymakanova GE. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsiyenta, stradayushchego KHOBL. Kardio-pulmonologicheskiye vzaimootnosheniya. *Serdts*. 2008;4(3):47–51 (In Russ).]
 16. Лысенко О.И., Малышев А.В. Результаты выявления депрессивного состояния у больных глаукомой при применении бета-блокаторов или травопроста. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012;13(4):130–1. [Lysenko OI, Malyshev AV. Results of a definition of depressive status in patients with glaucoma treated with beta-blockers or travoprost. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012;13(4):130–1 (In Russ).]
 17. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шалнова С.А., Оганов Р.Г. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(1):23–7. [Martsevich SY, Kutishenko NP, Shilova EV, Deev AD, Shalnova SA, Oganov RG, et al. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of camellia trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(1):23–7 (In Russ).]
 18. Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Шчикота А.М., Задонченко В.С., Терпигорев С.А., Кабанова Т.Г. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(19):1271–5. [Shekhyan GG, Yalymov AA, Shchikota AM, Zadionchenko VS, Terpigorev SA, Kabanova TG. Comparative efficacy and safety of metoprolol formulations in the treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical Journal*. 2016;24(19):1271–5 (In Russ).]
 19. Нибиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(17):413–5. [Nebieridze DV. Beta-blockers: Urgent aspects. *Arterial Hypertension*. 2009;15(17):413–5 (In Russ).]
 20. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Применение бета-блокаторов у пациентов с бронхиальной обструкцией: новый взгляд. *Лечебное дело*. 2012;3:21–8. [Melekhov AV, Ryazantseva EE. Beta-blockers and bronchial obstruction: New approach. *Lechebnoye Delo*. 2012;3:21–8 (In Russ).]
 21. Лупанов В.П. Кардиоселективный β -блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Русский медицинский журнал*. 2012;3:86. [Lupanova VP. Kardioselektivnyy β -blokator bisoprolol v lechenii bolnykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Russian Medical Journal*. 2012;3:86 (In Russ).]
 22. Кукес В.Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*. М.: Реафарм, 2004. [Kukes VG. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: Kliniko-farmakologicheskiye aspekty*. Moscow: Reafarm; 2004 (In Russ).]
 23. Лукина Е.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):103–7. [Lukina YuV, Martsevich SYu. The bisoprolol – a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(1):103–7 (In Russ).]
 24. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия. *Русский медицинский журнал*. 2018;26(11–1):42–6. [Smirnova MD, Ageev FT. An algorithm for selection of antihypertensive therapy, a place of long-acting beta-blockers. *Russian Medical Journal*. 2018;26(11–1):42–6 (In Russ).]
 25. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в лечении глаукомы: история и перспективы. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;22:14–8. [Kiselyova OA, Yakubova LV, Bessmertny AM. Beta-blockers in glaucoma therapy: History and perspectives. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;22:14–8 (In Russ).]
 26. Балабин С.В., Фокин В.П. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы. Индивидуальный подход. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(1):43–8. [Balalin SV, Fokin VP. Pharmacotherapy for POAG. Individual approach. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(1):43–8 (In Russ).]
 27. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология бета-адреноблокаторов. *Русский медицинский журнал*. 2005;14:932. [Kukes VG, Sychev DA, Andreev DA. Clinical pharmacology of beta-blockers. *Russian Medical Journal*. 2005;14:932 (In Russ).]
 28. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Бета-блокаторы в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Преимущества и недостатки. Обзор. *Офтальмология*. 2008;5(4):4–18. [Kuroyedov AV, Ogorodnikova VYu. Beta-blockers in primary open-angle glaucoma therapy: advantages and limitations. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2008;5(4):4–18 (In Russ).]
 29. Егоров Е.А., Егоров А.Е. Бета-блокаторы в лечении глаукомы. Назад в будущее (литературный обзор). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013;13(3):92–5. [Egorov EA, Egorov AE. Beta-blockers in treatment of glaucoma. Back to the future. Literature review. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2013;13(3):92–5 (In Russ).]

30. Макагон С.Н., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(2):28–37. [Makogon SI, Onishchenko AL, Yatsenko LL, Karmanova OA. The efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2018;17(2):28–37 (In Russ).]
31. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2007;8(4):176. [Kuroyedov AV. Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2007;8(4):176 (In Russ).]
32. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. Об эффективности максимальной гипотензивной терапии с применением фиксированных комбинаций при лечении первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(4):181–4. [Babushkin AE, Orenburkina OI, Matyukhina EN. The efficacy of maximum hypotensive therapy with fixed dose combinations in primary open-angle. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(4):181–4 (In Russ).]
33. Курышева Н.И. Бетаксолол в лечении первичной глаукомы. *Глаукома*. 2006;2:73–6. [Kuryшева NI. Betaxsologol v lechenii pervichnoy glaukomy. *Glaukoma*. 2006;2:73–6 (In Russ).]
34. Егоров Е.А., Егоров А.Е., Елисеева Т.О., Егорова Т.Е. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011;12(3):111–3. [Egorov EA, Egorov AE, Eliseeva TO, Egorova TE. Undesirable effects of hypotensive treatment of glaucoma. Literary review. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2011;12(3):111–3 (In Russ).]
35. Шерстнева Л.В., Подгорная Н.Н. Системные побочные эффекты противоглаукомных препаратов и их значение в гериатрической практике. *Клиническая геронтология*. 2006;7:33–4. [Sherstneva LV, Podgornaya NN. Sistemnyye pobochnyye efekty protivoglaukomnykh preparatov i ikh znachenie v geriatricheskoy praktike. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2006;7:33–4 (In Russ).]
36. Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(3):128–37. [Egorov AE, Glazko NG, Movsisyan AB. IOP-lowering and neuroprotective treatment for glaucoma: Reality and prospects. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(3):128–37 (In Russ).]
37. Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне хронических заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(1):16–9. [Kiseleva OA, Kosakyan SM, Yakubova LV, Vasilenkova LV. Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(1):16–9 (In Russ).]
38. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор. *Офтальмология*. 2013;10(2):20–3. [Kiseleva OA, Yakubova LV, Bessmertny AM. Beta-blockers in modern glaucoma therapy: Review. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(2):20–3 (In Russ).]
39. Еричев В.П., Витков А.А. Топические бета-блокаторы: взаимодействие и нежелательные явления (аналитический обзор). *XVIII Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. трудов*. 2019:37–45. [Erichiev VP, Vitkov AA. Topical beta-blockers: Interactions and adverse events (analytical review). *XVIII Vserossiyskaya shkola oftalmologa: sb. nauch. trudov*. 2019:37–45 (In Russ).]
40. Филимонова Е.Э., Коган М.П., Есина М.А. Частота и структура сопутствующей соматической патологии, особенности ее лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;2:140–2. [Filimonova EE, Kogan MP, Esina MA. Chastota i struktura soputstvuyushchey somaticheskoy patologii, osobennosti yeyo lecheniya u patsiyentov s pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2017;2:140–2 (In Russ).]
41. Hoste AM. Beta-blockers in glaucoma. Medical diagnosis & therapy. *Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, eds. Glaucoma, 2nd Edition*. London: Elsevier; 2014:548–58.
42. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств. *Клиническая фармакокинетика*. 2005;2:35–9. [Miroshnichenko II, Pitsina SN. Geneticheskij polimorfizm i farmakokinetika lekarnstvennykh sredstv. *Klinicheskaya Farmakokinetika*. 2005;2:35–9 (In Russ).]
43. Агафонова Т.Ю., Собянин Н.А., Гаврилова Т.В. Прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы при сахарном диабете 2-го типа: проблемы коморбидности. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;17(1):22–5. [Agafonova TYu, Sobyenin NA, Gavrilova TV. Progression of primary open-angle glaucoma n type 2 diabetes: comorbidity issue. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2017;17(1):22–5 (In Russ).]
44. Кисляк О.А., Леонтьева М.С. Пациент с артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями: вопросы лечения. *Системные гипертензии*. 2012;9(3):14–7. [Kislyak OA, Leontyeva MS. Patsient s arterialnoy gipertenziey i assotsirovannymi klinicheskimi sostoyaniyami: Voprosy lecheniya. *Systemic Hypertension*. 2012;9(3):14–7 (In Russ).]
45. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. *Национальное руководство (путеводитель) по глаукоме для поликлинических врачей*. М.: Столичный бизнес, 2008. [Egorov EA, Astakhov YuS, Shchuko AG. *Natsionalnoe rukovodstvo po glaukome dlya poliklinicheskikh vrachey*. Moscow: Capital Business; 2008 (In Russ).]
46. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(2):46–51. [Onishchenko AL, Kolbasko AV, Zakharova AV, Onishchenko EG, Zhilina NM. Ocular hypotensive effect of systemic beta-blockers in patients with primary glaucoma and arterial hypertension. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2017;133(2):46–51 (In Russ).]
47. Сычев Д.А., Мошетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):99–104. [Sychev DA, Moshetova LK. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2014;13(2):99–104 (In Russ).]
48. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Коган М.П., Пашенцев Я.Е. Развитие системных аддитивных эффектов при приеме β-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой на фоне хронических заболеваний. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6–2): 155–64. [Filimonova EE, Sorokin EL, Kogan MP, Pashentsev YE. Development of additive systemic effects when taking β-blockers in patients with glaucoma and concurrent chronic diseases. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(6–2):155–64 (In Russ).]
49. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Коган М.П., Есина М.А. Сравнительный анализ частоты и выраженности негативных побочных реакций при различных вариантах применения бета-блокаторов у пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и сердечно-сосудистой патологии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;2:186–90. [Filimonova EE, Sorokin EL, Kogan MP, Esina MA. Comparative analysis of frequency and severity of negative adverse reactions in various variants of using beta-blockers in patients with combination of primary open-angle glaucoma and cardiovascular disease. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;(2):186–90 (In Russ).]
50. Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;1:7–94. [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1:7–94 (In Russ).]

УДК 615.322:[547.918:612.396.175]

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-24-28

Антоцианы в практической медицине

В.М. Колдаев¹, А.В. Кропотов²

¹ Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обзор публикаций о цитопротективных, антидиабетических, антимикробных, противоопухолевых и нейропротекторных свойствах гетероциклических растительных гликозидов антоцианов, а также об использовании их для коррекции обменных процессов при ожирении. На основе анализа материалов публикаций можно заключить, что широкий спектр профилактических и лечебных эффектов этих гликозидов главным образом обусловлен их высокой антиоксидантной активностью, обеспечивающей инактивацию свободных радикалов, а также способностью модулировать внутриклеточные энергетические системы митохондрий. Устранение проявлений и последствий окислительного стресса с помощью антоцианов – перспективная стратегия нормализации метаболических нарушений при сердечно-сосудистой патологии. Высокая лабильность антоцианов ограничивает их использование в пищевых и медицинских продуктах, что относится к сложным и нерешенным пока проблемам. Исследования в этой области в первую очередь должны быть направлены на повышение устойчивости антоцианов, предотвращение их деградации при обработке и хранении растительного сырья.

Ключевые слова: окислительный стресс, свободные радикалы, нарушения обмена, дегенеративные заболевания, антиоксиданты

Поступила в редакцию 22.03.2021. Получена после доработки 30.04.2021. Принята к печати 29.06.2021

Для цитирования: Колдаев В.М., Кропотов А.В. Антоцианы в практической медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:24–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-24-28

Для корреспонденции: Колдаев Владимир Михайлович – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственных растений ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159); ORCID: 0000-0002-6206-200X; e-mail: kolvm42@rambler.ru

Anthocyanins in practical medicine

V.M. Koldaev,¹ A.V. Kropotov²

¹ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The survey of the publications on cytoprotective antidiabetic, antimicrobial, antitumor and neuroprotective effects of the heterocyclic plant anthocyan glycosides, and also on their use to adjust metabolic processes in case of obesity. Having analyzed of publications it was concluded that wide spectrum of preventive and therapeutic effects of these glycosides mainly depends on their high antioxidant activity. It provides inactivation of the free radicals and also the ability to modulate intracellular energy systems of the mitochondria. Elimination of the manifestation and consequences of the oxidative stress using anthocyanins is a forward-looking strategy to normalize metabolic disorders in case of cardiovascular pathology. High lability of anthocyanins limits their usage in food and medical products. It is considered to be a complex and unsolved problem. The research in this field should primarily be aimed at increasing anthocyanins' resistance and preventing their degradation during processing and storage of the plant material.

Keywords: oxidative stress, free radicals, metabolic disorders, degenerative diseases, antioxidants

Received 22 March 2021; Revised 30 April 2021; Accepted 29 June 2021

For citation: Koldaev VM, Kropotov AV. Anthocyanins in practical medicine. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:24–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-24-28

Corresponding author: Vladimir M. Koldaev, PhD, professor, leading researcher, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (159 100-letiya Vladivostoka Ave., Vladivostok, 690022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-6206-200X; e-mail: kolvm42@rambler.ru

Гетероциклические гликозиды антоцианы (АЦ) широко представлены в высших растениях как полифенольные пигменты, придающие цветам, плодам и листьям разнообразную окраску: от красновато-синей до фиолетово-черной. В природе встречаются более 600 разновидностей АЦ, большинство из которых – производные шести агликонов: цианидина, дельфинидина, пеларгонидина, пеоинидина, мальвидина или петунидина. В растениях АЦ служат оптическими фильтрами,

предохраняющими фотосинтетический аппарат от фотонов высоких энергий, а также выполняют роль ингибиторов реактивных форм кислорода и азота [1].

В последние десятилетия, когда было обнаружено, что в организме человека АЦ проявляют высокую антиоксидантную активность, а потребление богатой этими гликозидами растительной пищи снижает риск многих хронических и дегенеративных заболеваний, интерес к этим соединениям возрос [2, 3]. Расширению

исследований способствовали разработка соответствующих прецизионных методов [4], а главным образом – создание двух, субсидируемых ЕС, международных программ – FLORA и ATHENA, посвященных изучению химизма АЦ и возможностям укрепления здоровья путем потребления антоциансодержащих продуктов [5]. Однако, как отмечается в ряде публикаций [6], результаты этих исследований обнаруживаются в разрозненных изданиях, что затрудняет анализ информации и требует отдельного подбора литературы. Это и послужило поводом для написания настоящей статьи.

К довольно распространенным проблемам здравоохранения во всем мире относятся лечение сахарного диабета (СД) и ожирения – заболеваний, тесно связанных с метаболическими нарушениями. Контингент людей с ожирением растет из года в год. Влиянию АЦ на процессы обмена при СД и ожирении посвящен ряд исследований. В частности, показано, что употребление этих гликозидов с пищей даже в сравнительно небольших дозах, порядка 7,5 мг/день, уменьшает риск возникновения СД 2-го типа [7]. Антидиабетические эффекты АЦ связывают с антиоксидантной активностью [8] и повышением резистентности к инсулину [9], что достигается за счет стимуляции экспрессии 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы [10]. Вместе с тем антоцианы увеличивают секрецию инсулина, усиливая пролиферацию и подавляя апоптоз β -клеток поджелудочной железы [11]. Кроме того, эти соединения нивелируют связанные с СД 2-го типа изменения в различных органах. Так, например, антоцианы из семян фиолетовой кукурузы (*Zea mays* L., сорта *Frais*) на моделях культуры клеток почек человека снижали выраженность связанной с диабетом нефропатии [12]. Показано также, что включение АЦ из черных оболочек семян сои (*Glycine max* (L.) Merr.) в обогащенный жирами корм подопытных животных сопровождается достоверным снижением прироста массы тела, печени, эпидидимальных и периренальных жировых отложений, а также нормализацией уровней триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [13, 14]. Потребление антоциансодержащих экстрактов из плодов голубики (*Vaccinium ashei* J.M. Reade) вело к увеличению концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности [15]. В исследованиях, проведенных на культуре клеток 3T3-L1, подобных адипоцитам и обычно используемым в биологических исследованиях жировой ткани, выявлено, что во время дифференцировки адипоцитов АЦ заметно подавляли активность синтазы жирных кислот, стеароил-КоА-десатуразы и ацетил-КоА-карбоксилазы, снижая уровни экспрессии генов и белков липогенных факторов транскрипции [16]. Используя экстракты из черных оболочек соевых бобов, включающих цианидин-3-О-глюкозид (68,3%), дельфинидин-3-глюкозид (25,2%) и петунидин-3-О-глюкозид (6,5%), Н.-К. Kim et al. [17] доказали, что обработка клеток 3T3-L1 АЦ в концентрациях 12,5 и 50 мкг/мл оказывала ингибирующее действие на пролиферацию как преадипоцитов до конфлюэнта, так и созревающих адипоцитов

постконфлюэнтного типа. Среди полностью дифференцированных адипоцитов достоверно уменьшалось количество жизнеспособных клеток. Антоцианы также снижали интенсивность накопления липидов и подавляли экспрессию фактора транскрипции адипогенного гена. Таким образом, их противодействие ожирению в основном сводилось к подавлению активности факторов транскрипции, регулирующих липогенез, и скорости дифференцировки адипоцитов.

Не менее важной проблемой современной медицины считается канцерогенез – сложный многоступенчатый процесс генетических изменений, начинающихся с нестабильности генома и заканчивающихся развитием злокачественных опухолей. Высокая системная токсичность традиционных методов химиотерапии диктует необходимость поиска более приемлемых для человека агентов, которые могли бы предотвращать или замедлять рост опухолей, будучи при этом малотоксичными или нетоксичными. Ряд работ в этой области посвящен попыткам поиска таких агентов среди АЦ. Эксперименты выполнялись на мышах линии Apc^{Min} (Apc – adenomatous polyposis coli, аденоматозный полипоз кишечника, Min – multiple intestinal neoplasia, множественная кишечная неоплазия), предрасположенных к образованию рака кишки и молочной железы. У мышей указанной линии, потреблявших вишневу диету или очищенный цианидин, достоверно снижалась частота аденом слепой кишки [18]. Дельфинидин и мальвидин, выделенные из экстракта черники, вызывали апоптоз в растущей культуре клеток лейкемии человека линии HL60 [19]. Обнаружено также, что АЦ проявляют химиопротективную активность, вызывая замедление канцерогенеза в толстой кишке у крыс за счет снижения экспрессии гена мРНК COX-2, а антоциансодержащий экстракт черники (*Vaccinium myrtillus* L.) предотвращает образование, развитие и рост химически индуцированных колоректальных карцином [10]. Описанные результаты свидетельствуют, по-видимому, об ингибирующем действии АЦ на рост раковых клеток посредством индукции апоптоза.

Некоторые распространенные заболевания связаны с устойчивостью к антибиотикам пищевых патогенов – бактерий и грибов. Это серьезная проблема и, безусловно, важен поиск альтернативы антибиотикам для обеззараживания пищи. Изучение растительных полифенолов с высокой антиоксидантной активностью открывает многообещающие перспективы и в профилактике болезней пищевого происхождения. Микробиологами обнаружено, что антоциансодержащие экстракты из ягод малины (*Rubus idaeus* L.), красной смородины (*Ribes rubrum* L.), черной шелковицы (*Morus nigra* L.), черники и клубники (*Fragaria moschata* Duchesne) проявляют антимикробную активность в отношении как грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus cereus*), так и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) бактерий, а также плесневых (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*) и фитопатогенных

(*Penicillium spinulosum* и *Rhizopus stolonifer*) грибов [20]. Показано, что экстракты из черники обильноцветущей (*Vaccinium floribundum* Kunth), содержащие довольно значительное количество АЦ (до 1095,39 мг/100 г.-э. галловой кислоты), подавляли рост грамотрицательных бактерий *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia cepacia*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio harveyi*, *Vibrio vulnificus*, *E. coli*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Plaudomona aureus* и *Enterococcus faecalis* более эффективно, чем ампициллин в концентрации 50 мкг/мл [21]. Довольно высокая антимикробная эффективность свойственна АЦ из оболочек семян черной сои [22]. Установлены минимально ингибирующие концентрации этих соединений из соков ягод черной смородины в зависимости от ее сорта, составляющие для *E. coli* 38,2–56,9, для *A. niger* – 40,6–88,5 и для *Candida albicans* – 49,5–87,7 мкг/мл [23]. Можно сказать, что АЦ могут регулировать состав кишечной флоры и улучшать кишечный иммунитет.

Воспаление играет ведущую роль в патогенезе многих болезненных состояний. Эффективность антоцианов при указанной патологии проверялась на модельных системах. Так, острое воспаление легких, например, моделировалось на животных путем инъекции каррагинана в плевральную полость. На основании подсчета нейтрофилов, определения уровней продуктов перекисного окисления липидов и оксида азота, а также гистохимических исследований тканей легких показано, что экстракт из плодов ежевики (*Rubus vulgaris* Weine, Nees), содержащий до 80 % цианадин-3-О-глюкозида, в дозах 10–30 мг/кг на каррагинановой модели воспаления демонстрировал профилактическое действие [24]. Экстракт из черных оболочек семян сои (*Glycine max* (L) Merr.) ингибировал воспаление дыхательных путей при астме [25]. Выявлено, что АЦ предотвращают воспаление в эндотелии, стимулируя заживление поверхностных ран [26]. По мнению J.T. Thornthwaite et al. [10], они модулируют процессы воспаления за счет снижения концентрации в крови С-реактивного белка и провоспалительных интерлейкинов.

В экспериментах на животных выявлено профилактическое и защитное действие АЦ при химическом повреждении печени парацетамолом [27], четыреххлористым углеродом [28] и этанолом [29], реализовавшееся за счет антиоксидантных эффектов, снижения уровня перекисного окисления липидов и нормализации концентраций печеночного глутатиона.

Такое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, как болезнь Паркинсона, имеет высокий удельный вес в гериатрической патологии. Для моделирования этого заболевания в исследовательской практике обычно используется ротенон, содержащийся в соке некоторых растений, например, пахиризуса вырезного (*Pachyrhizus erosus* L.). Ротенон в эксперименте индуцирует окислительные повреждения и гибель дофаминергических нейронов и симптоматику, аналогичную таковой при болезни Паркинсона. Контакты с ротенонсодержащими растениями вызывают

паркинсонизм и у людей [30]. Поскольку нейротоксические эффекты при этом заболевании сводятся к окислительному повреждению нейронов, то оправданно и испытание таких мощных антиоксидантов, как антоцианы. На ротеноновой модели обнаружено, что гибель дофаминергических клеток подавлялась экстрактами, приготовленными из черники, виноградных косточек, китайской розы (*Hibiscus rosa-sinensis* L.), черной смородины и шелковицы длинноплодной (*Morus nigra* L.), за счет устранения дефектов митохондриального дыхания дофаминергических клеток [31, 32]. Полученные результаты свидетельствуют о возможности облегчения нейродегенеративных явлений при болезни Паркинсона посредством стимуляции функции митохондрий нейронов головного мозга. В работе X. Gao et al. [32], основанной на наблюдении за 129617 мужчинами и женщинами в течение 20–22 лет, выявлено снижение риска болезни Паркинсона при потреблении богатых АЦ яблок, красного вина и апельсинового сока (но при этом не исключалось защитное действие и других компонентов растительной пищи).

Для другого нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера, – не менее распространенного, чем болезнь Паркинсона среди лиц старше 65 лет, показано, что АЦ снижают выраженность процессов, вовлеченных в его этиологию, и могут быть полезными для профилактики и лечения [33]. Экстракты черники оказывали нейропротекторное действие, подавляя окислительный стресс, что указывает на возможную эффективность АЦ в лечении церебральных нарушений [10].

После первых удачных попыток применения АЦ при сердечно-сосудистых расстройствах, когда было обнаружено, что сливовый сок снижает артериальное давление, особенно в старшей возрастной группе [34], интерес кардиологов к этим соединениям начал возрастать. Значимость антоцианов для кардиопатологии только начинает изучаться, но уже сейчас темп роста количества публикаций на эту тему, по данным Google Scholar, превышает темпы роста всех других «антоциановых» работ. Потребление АЦ, благодаря их антиоксидантным свойствам и антитромбоцитарной активности, оказывает значимое влияние на возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. АЦ способствуют восстановлению морфологии и функций сердца, сосудов после травм, подавляя адгезию тромбоцитов, защищая эндотелиальные клетки, регулируя метаболизм липидов, модулируя артериальное давление и облегчая ишемию [10]. Показано также, что АЦ могут защищать сердце от повреждений, вызванного недостатком кровоснабжения, не только как антиоксиданты, но и путем поддержания митохондриальных функций [35]. Воздействие антоцианов на митохондрии, заключающееся в поддержании переноса электронов между NADH-дегидрогеназой и цитохромом С, обеспечивает окислительное фосфорилирование в поврежденных ишемией органеллах и предотвращает апоптоз кардиомиоцитов.

Применение АЦ в офтальмологии только начинается. Например, на культуре пигментных клеток сетчатки

при воздействии интенсивным светом (2500 лк видимого диапазона) обнаружен защитный эффект экстракта из черники, выражающийся в более высокой жизнеспособности и снижении процентного содержания β -галактозидаз-положительных клеток, высвобождении фактора роста эндотелия сосудов по сравнению с клетками не обработанными антоцианами [36]. Аналогично на культуре клеток ARPE-19 было продемонстрировано [37], что предварительная обработка растворами цианидин-3-О-глюкозида или дельфинидин-3-О-глюкозида ослабляет повреждения ультрафиолетовым облучением 500 Дж/м² зоны В в 2,17 раза, при этом значительно снижаются уровни реактивных форм кислорода. Кроме того, АЦ оказывают защитное действие и при повреждении фоторецепторов сетчатки синим светом за счет ингибирования активных форм кислорода и активации проапоптотических белков. Эти гликозиды в эксперименте также способствовали синтезу и регенерации родопсина, повышению чувствительности сетчатки и остроты зрения, адаптации к темноте и кровоснабжению сетчатки. По предположению J.T. Thornthwaite et al. [10], АЦ могут коррегировать возрастную дегенерацию желтого пятна и первичную открытоугольную глаукому, приводящую со временем к поражению зрительного нерва и слепоте.

В заключение следует отметить, что наряду с успехами «антоциановой» профилактики и лечения данные ряда работ недостаточно убедительны. Так, например, в онкологических исследованиях L.-S. Wang et G.D. Stoner [38] очевидно отсутствие корреляций между эффективностью АЦ на лабораторных модельных системах и у людей. По мнению Р. Мена et al. [39], ответные реакции организма здесь зачастую оцениваются без соответствующих биомаркеров и анализа фармакокинетических закономерностей. При использовании антоцианосодержащих извлечений не всегда учитываются экстрагируемые вместе с АЦ другие компоненты растительного сырья, а исключать их влияние, как считают X. Gao et al. [32], нельзя. Авторы работ, посвященных антимикробному действию АЦ, заостряют внимание только на их антиоксидантной активности [10], и к сожалению, не приводят, хотя бы гипотетически, других возможных путей подавления размножения микроорганизмов. Главной же проблемой, ограничивающей широкое внедрение АЦ в клиническую практику, считается их высокая лабильность [40]. Включение этих соединений в пищевые и медицинские продукты усложняется из-за их низкой устойчивости к воздействиям окружающей среды и к технологиям обработки и хранения [41, 42].

Безусловно, АЦ – перспективные лечебные фитопрепараты, и в настоящее время ведется работа по их изучению и применению с лечено-профилактической целью. Но следует заметить, что при внедрении в лечебный процесс новых агентов, необходимо их сопоставление с ранее использующимися средствами, и только подобным образом можно объективно оценить эффективность внедряемых препаратов.

В подавляющем большинстве работ по исследованию АЦ (кроме микробиологических) указанные сопоставления отсутствуют. Поэтому судить, насколько АЦ превосходят соответствующие фармпрепараты, насколько они реально эффективны при том или ином заболевании, довольно трудно.

Таким образом, в результате анализа литературы по использованию АЦ в медицине можно сделать следующие выводы:

1. Эффекты АЦ главным образом связаны с инактивацией свободных радикалов за счет антиоксидантных свойств этих гликозидов или их способности модулировать внутриклеточные антиоксидантные системы митохондрий.
2. Устранение явлений и последствий окислительного стресса с помощью АЦ может быть эффективным в терапии многих метаболических нарушений, в частности толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, дислипидемии и высокого кровяного давления. Употребление АЦ сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, ожирения и диабета.
3. АЦ активируют гены-супрессоры опухолей, вызывают апоптоз раковых клеток, восстанавливают геномную ДНК и повышают ее стабильность.
4. АЦ демонстрируют нейрозащитный эффект за счет уменьшения напряженности окислительного стресса, имеющего важное значение в генезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера.
5. Несмотря на кажущуюся простоту и распространенность в природе, извлечение АЦ довольно сложно в технологическом отношении в силу их высокой лабильности и быстрой деградации. Исследования в этой области должны быть направлены на повышение устойчивости АЦ и сопоставимости клинических испытаний с учетом фармакокинетических закономерностей типа «доза-эффект».

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. Макаревич А.М., Шутова А.Г., Спиридович Е.В., Решетников В.Н. Функции и свойства антоцианов растительного сырья. *Труды БГУ*. 2010;4(2):1–11. [Makarevich AM, Shutova AG, Spiridovich EV, Reshetnikov VN. Functions and properties of anthocyanins of plant raw materials. *Proceedings of the Belarusian State University*. 2010;4(2):1–11 (in Russ).]
2. Bueno JM, Sáez-Plaza P, Ramos-Escudero F, Jimenez AM, Fett R, Asuero AG. Analysis and antioxidant capacity of anthocyanin pigments. Part II: Chemical structure, color and intake anthocyanins. *Crit Rev Anal Chem*. 2012;42(2):126–51.
3. Li D, Wang P, Luo Y, Zhao M, Chen F. Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: update from recent decade. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;57(8):1729–41.

4. Апрелев А.В., Давыдова Е.В., Смирнов В.А., Панасюк А.Л. Антоцианы. Методы определения антоцианов. *Наука и мир*. 2018;1(3):32–9. [Aprelev AV, Davydova EV, Smirnov VA, Panasyuk AL. Anthocyanins. Methods for determination of anthocyanins. *Science and World*. 2018;1(3):32–9 (In Russ).]
5. Cerletti C, Curtis A, Bracone F, Digesù C, Morganti AG, Iacovello L, et al. Dietary anthocyanins and health: data from FLORA and ATHENA EU projects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;83(1):103–6.
6. Smeriglio A, Batteca D, Bellocco E, Trombetta D. Chemistry, pharmacology and health benefits of anthocyanins. *Phytother Res*. 2016;30(8):1265–86.
7. Guo X, Yang B, Tan J, Jiang J, Li D. Associations of dietary intakes of anthocyanins and berry fruits with risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(12):1360–67.
8. Gowd V, Jia Z, Chen W. Anthocyanins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes – A review of recent advances. *Trends Food Sci Technol*. 2017;68:1–13.
9. Guo H, Ling W. The update of anthocyanins on obesity and type 2 diabetes: Experimental evidence and clinical perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(1):1–13.
10. Thorntwaite JT, Thibado SP, Thorntwaite KA. Bilberry anthocyanins as agents to address oxidative stress. Preedy VR, ed. *Pathology. Oxidative stress and dietary antioxidants*. London: Academic Press; 2020:179–87.
11. Sancho RAS, Pastore GM. Evaluation of the effects of anthocyanins in type 2 diabetes. *Food Res Int*. 2012;46(1):378–86.
12. Kang M-K, Li J, Kim J-L, Gong J-H, Kwak S-N, Park JHY, et al. Purple corn anthocyanins inhibit diabetes-associated glomerular monocyte activation and macrophage infiltration. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(7):1060–9.
13. Norberto S, Silva S, Meireles M, Faria A, Pintado M, Calhau C. Blueberry anthocyanins in health promotion: A metabolic overview. *J Funct Foods*. 2013;5(4):1518–28.
14. Kwon S-H, Ahn I-S, Kim S-O, Kong C-S, Chung H-Y, Do M-S, Park K-Y. Anti-obesity and hypolipidemic effects of black soybean anthocyanins. *J Med Food*. 2007;10(3):552–6.
15. Wu T, Jiang Z, Yin J, Long H, Zheng X. Anti-obesity effects of artificial planting blueberry (*Vaccinium ashei*) anthocyanin in high-fat diet-treated mice. *Int J Food Sci Nutr*. 2016;67(3):257–64.
16. Lee B, Lee M, Lefevre M, Kim H-R. Anthocyanins inhibit lipogenesis during adipocyte differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Plant Foods Hum Nutr*. 2014;69(2):137–41.
17. Kim H-K, Kim JN, Han SN, Nam J-H, Na H-N, Ha TJ. Black soybean anthocyanins inhibit adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Nutr Res*. 2012;32(10):770–77.
18. Kang S-Y, Seeram NP, Nair MG, Bourquin LD. Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in Apc^{Min} mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. *Cancer Lett*. 2003;194(1):13–9.
19. Katsube N, Iwashita K, Tsuchida T, Yamaki K, Kobori M. Induction of apoptosis in cancer cells by bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the anthocyanins. *J Agric Food Chem*. 2003;51(1):68–75.
20. Aly AA, Ali HGM, Eliwa NER. Phytochemical screening, anthocyanins and antimicrobial activities in some berries fruits. *J Food Meas Charact*. 2019;13:911–20.
21. Llivisaca S, Manzano P, Ruales J, Flores J, Mendoza J, Peralta E, Cevallos-Cevallos JM. Chemical, antimicrobial, and molecular characterization of mortiño (*Vaccinium floribundum* Kunth) fruits and leaves. *Food Sci Nutr*. 2018;6(4):934–42.
22. Ma Y, Ding S, Fei Y, Liu G, Jang H, Fang J. Antimicrobial activity of anthocyanins and catechins against foodborne pathogens *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Food Control*. 2019;106:1–8.
23. Pاونović SM, Mašković P, Nikolić M, Miletić R. Bioactive compounds and antimicrobial activity of black currant (*Ribes nigrum* L.) berries and leaves extract obtained by different soil management system. *Sci Hortic*. 2017;222:69–75.
24. Rossi A, Serraino I, Dugo P, Paola RD, Mondello L, Genovese T, et al. Protective effects of anthocyanins from blackberry in a rat model of acute lung inflammation. *Free Radic Res*. 2003;37(8):891–900.
25. Park S-J, Shin W-H, Seo J-W, Kim E-J. Anthocyanins inhibit airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine asthma model. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(8):1459–67.
26. Nizamutdinova IT, Kim YM, Chung JI, Shin SC, Jeong Y-K, Seo G, et al. Anthocyanins from black soybean seed coats stimulate wound healing in fibroblasts and keratinocytes and prevent inflammation in endothelial cells. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(11):2806–12.
27. Choi JH, Choi CY, Lee KJ, Hwang YP, Chung YC, Jeong HG. Hepatoprotective effects of an anthocyanin fraction from purple-fleshed sweet potato against acetaminophen-induced liver damage in mice. *J Med Food*. 2009;12(2):320–6.
28. Hou F, Zhang R, Zhang M, Su D, Wei Z, Deng Y, et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of anthocyanins in black rice bran on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *J Funct Foods*. 2013;5(4):1705–13.
29. Wang W, Li J, Wang Z, Gao H, Su L, Xie J, et al. Oral hepatoprotective ability evaluation of purple sweet potato anthocyanins on acute and chronic chemical liver injuries. *Cell Biochem Biophys*. 2014;69(3):539–48.
30. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Denning Y, Knels L, Pursche S, Jung R, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of Rotenone in mice. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8762. doi: 10.1371/journal.pone.0008762
31. Strathearn KE, Yousef GG, Grace MH, Roy SL, Tambe MA, Ferruzzi MG, et al. Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2014;1555:60–77.
32. Gao X, Cassidy A, Schwarzschild MA, Rimm EB, Ascherio A. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(15):1138–45.
33. Abdenour B, Charles R. Innovative anthocyanin/anthocyanidin formulation protects SK-N-SH cells against the amyloid- β peptide-induced toxicity: Relevance to Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2016;16(1):37–49.
34. Igwe EO, Charlton KE, Roodenrys S, Kent K, Fanning K, Netzel ME. Anthocyanin-rich plum juice reduces ambulatory blood pressure but not acute cognitive function in younger and older adults: A pilot crossover dose-timing study. *Nutr Res*. 2017;47:28–43.
35. Liobikas J, Skemiene K, Trumbeckaitė S, Borutaite V. Anthocyanins in cardioprotection: A path through mitochondria. *Pharmacol Res*. 2016;113(B):808–15.
36. Liu Y, Song X, Di Zhang D, Zhou F. Blueberry anthocyanins: protection against ageing and light-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Br J Nutr*. 2012;108(1):16–27.
37. Silván JM, Reguero M, Pascual-Teresa S. A protective effect of anthocyanins and xanthophylls on UVB-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Food Funct*. 2016;7:1067–76.
38. Wang L-S, Stoner GD. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett*. 2008;269(2):281–90.
39. Mena P, Domínguez-Perles R, Gironés-Vilaplana A, Baenas N, García-Viguera C, Villano D. Flavan-3-ols, anthocyanins and inflammation. *IUBMB Life*. 2014;66(11):745–58.
40. Колдаев В.М. Оптические свойства антоцианосодержащих извлечений из растительного сырья. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;2:50–2. [Koldaev VM. The optical properties of including anthocyanin extracts from plant's material. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:50–2 (in Russ).]
41. Dai J, Gupta A, Gates L, Mumper RJ. A comprehensive study of anthocyanin-containing extracts from selected blackberry cultivars: Extraction methods, stability, anticancer properties and mechanisms. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(4):837–47.
42. Yousuf B, Gul K, Wani AA, Singh S. Health benefits of anthocyanins and their encapsulation for potential use in food systems: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;56(13):2223–30.

УДК 616.714.7-002.72

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-29-31

Актуальные представления об идиопатическом негранулематозном воспалении орбиты

Н.В. Филина¹, К.Ф. Альбрандт², Е.В. Гиренок¹, В.С. Шамрай¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Россия);² Краевая клиническая больница № 2 (Владивосток, Россия)

Краткий обзор литературы, посвященный идиопатическому негранулематозному воспалению орбиты, которое обладает значительным полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием четких критериев диагностики. Рассмотрены актуальные публикации и обобщены последние данные, касающиеся эпидемиологии, классификации и дифференциальной диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: идиопатическое негранулематозное воспаление, псевдоопухоль орбиты, дифференциальный диагноз

Поступила в редакцию 15.04.2021. Получена после доработки 27.04.2021. Принята к печати 13.08.2021

Для цитирования: Филина Н.В., Альбрандт К.Ф., Гиренок Е.В., Шамрай В.С. Актуальные представления об идиопатическом негранулематозном воспалении орбиты. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:29–31.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-29-31

Для корреспонденции: Гиренок Екатерина Витальевна – ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-0001-7545; e-mail: katti.ru@mail.ru

Current concepts of idiopathic non-granulomatous orbital inflammation

N.V. Filina,¹ K.F. Albrandt,² E.V. Girenok,¹ V.S. Shamray¹¹ Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia); ² Regional Clinical Hospital No. 2 (Vladivostok, Russia)

Summary: Brief survey of the literature devoted to idiopathic non-granulomatous inflammation of the orbit which shows significant polymorphism of the clinical symptoms and absence of clear criteria of the diagnostics. Relevant publications are reviewed and latest data relating to epidemiology, classification and differential diagnosis of this disease is summarized.

Keywords: idiopathic non-granulomatous inflammation, pseudotumors of the orbit, differential diagnosis

Received 15 April 2021; Revised 27 April 2021; Accepted 13 August 2021

For citation: Filina NV, Albrandt KF, Girenok EV, Shamray VS. Current concepts of idiopathic non-granulomatous orbital inflammation. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:29–31. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-29-31

Corresponding author: Ekaterina V. Girenok, MD, resident, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0001-7545; e-mail: katti.ru@mail.ru

Воспалительные заболевания орбиты в практике врача-офтальмолога занимают особое место в связи с трудностями диагностики, которые в большей степени обусловлены неспецифичностью клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных исследований и широким спектром дифференциальных диагнозов [1]. В свою очередь, именно идиопатическое негранулематозное воспаление орбиты как диагноз исключения может стать самой трудоемкой и экономически затратной нозологией глазничной локализации. Определенные сложности в постановку этого диагноза вносят малочисленность посвященных идиопатическому негранулематозному воспалению орбиты отечественных публикаций, противоречивые определения этого состояния, отсутствие унифицированной классификации и недостаток эпидемиологических данных.

Впервые идиопатическое воспаление орбиты было описано в 1905 г. немецким патологом Birch-Hirschfeld. В 1954 г. Umiker ввел термин «воспалительная

псевдоопухоль» применительно к группе заболеваний, имеющей клиническую картину, сходную со злокачественными новообразованиями орбиты [2]. Со временем это понятие замещалось такими формулировками, как «идиопатическое воспаление орбиты», «идиопатическое негранулематозное воспаление орбиты» и «неспецифическое воспаление орбиты» [3]. Изменениям подвергалась не только формулировка, но и ее определения. Так, например, в наши дни подавляющее большинство источников определяет идиопатическое негранулематозное воспаление орбиты как группу неспецифических неинфекционных идиопатических заболеваний воспалительного, возможно, аутоиммунного характера, сопровождающихся увеличением объема мягких тканей орбиты [4]. Стоит отметить, что часть авторов исключает «негранулематозный компонент» из определения, что иногда приводит к включению в структуру идиопатического негранулематозного воспаления синдрома Толоса–Ханта, как его своеобразной клинической формы [5].

Классификация идиопатического негранулематозного воспаления орбиты и на международном уровне далека от унификации. В русскоязычных источниках при его упоминании чаще используют традиционную формулировку «псевдоопухоль», выделяя следующие клинические формы, проходящие последовательно стадии воспалительной инфильтрации и фиброза: первичный идиопатический миозит, дакриoadенит, очаговый или диффузный васкулит орбиты [6]. В англоязычной литературе описывают миозит орбиты, дакриoadенит, переднюю, апикальную и диффузную формы идиопатического негранулематозного воспаления орбиты. Часть авторов включает сюда также склерит, тенонит и периневрит [2]. Общее в упомянутых классификациях – признание возможности вовлечения в воспалительный процесс всех периокулярных мягких тканей в любых сочетаниях. На основании анализа основных публикаций, посвященных этому вопросу [1, 7, 8], можно предложить следующий перечень, основанный на гистопатологии структурирования воспалительных процессов, симулирующих новообразование глазницы.

Негранулематозное воспаление:

- ♦ идиопатическое негранулематозное воспаление орбиты,
- ♦ эндокринная офтальмопатия,
- ♦ целлюлит глазницы,
- ♦ иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание.

Гранулематозное воспаление:

- ♦ туберкулез глазницы,
- ♦ саркоидоз глазницы,
- ♦ аспергиллез глазницы,
- ♦ синдром Толоса–Ханта.

Гранулематозное воспаление с полиангиитом:

- ♦ гранулематоз Вегенера,
- ♦ болезнь Хортона.

Негранулематозное воспаление с полиангиитом:

- ♦ болезнь Кимурь,
- ♦ ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией.

По данным ретроспективного исследования J.A. Shields et al. [9], среди 1264 пациентов с опухолями орбиты и состояниями, их симулирующими, идиопатическое негранулематозное воспаление оказалось на втором месте по частоте: 135 случаев – 11 % (возрастной диапазон 2–92 года, средний возраст 44 года). Н. Demirci et al. [10] продемонстрировали схожие результаты: диагноз идиопатического негранулематозного воспаления среди пациентов старше 60 лет с опухолеобразными изменениями орбиты оказался на втором месте (10 %), уступив по частоте лишь злокачественным лимфомам (24 %). Инцидентность и prevalence идиопатического негранулематозного воспаления орбиты среди населения России неизвестна в связи с отсутствием соответствующих эпидемиологических данных. Вследствие этого в нашей стране невозможно оценить ситуацию и выделить триггеры данной патологии.

Травма
Аневризма
Каротидно-кавернозное соустье
Опухоли:

- ♦ Первичные внутричерепные
- ♦ Вторичные (метастазы)
- ♦ Апоплексия гипофиза
- ♦ Карциноматоз твердой мозговой оболочки
- ♦ Лимфомы твердой мозговой оболочки

Инфекции

Воспаление:

- ♦ Саркоидоз
- ♦ Гранулематоз с полиангиитом
- ♦ Синдром Толоса–Ханта
- ♦ Гигантоклеточный артериит

Офтальмоплегическая мигрень

Рис. Дифференциальный диагноз синдрома болевой офтальмоплегии [7].

Диагностика идиопатического негранулематозного воспаления орбиты базируется на оценке клинической картины и результатов лабораторных, лучевых и патогистологических исследований. Спектр дифференциального поиска охватывает воспалительные заболевания и наиболее распространенные причины синдрома болевой офтальмоплегии (рис.). В контексте того, что идиопатическое негранулематозное воспаление орбиты – диагноз исключения, – задачей врача служит обнаружение признаков, нехарактерных для других нозологий с поражением орбиты, таких как лимфомы или метастазы опухолей, гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, флегмона, эндокринная офтальмопатия и иммуноглобулин G4-связанное заболевание [4].

Клиническая картина идиопатического негранулематозного воспаления орбиты характеризуется признаками объемного образования или воспаления орбитальной локализации: боль, диплопия, отек периорбитальных тканей, экзофтальм, ограничение подвижности глазного яблока. Возможно обнаружение птоза, лагофтальма, снижения остроты зрения при компрессии зрительного нерва, отека конъюнктивы. При идиопатическом негранулематозном воспалении чаще возникает поражение одного глаза у взрослых и обоих глаз – в детском возрасте [4]. Лабораторная диагностика заключается в проведении общеклинических исследований по актуальным протоколам в зависимости от подозрения на то или иное состояние (в том числе ревматологического профиля, с обязательным поиском таких маркеров, как например иммуноглобулин подкласса G4).

Имуноглобулин G4-связанное заболевание – это группа нозологий, течение которых сопровождается повышением уровня сывороточного иммуноглобулина G4 и характерными морфологическими изменениями. Еще недавно такие поражения орбитальной локализации признавались идиопатическим

негранулематозным воспалением, что затрудняет ретроспективный анализ их эпидемиологии [11]. Оценка функции щитовидной железы путем исследования содержания в крови тиреотропного и тиреоидных гормонов – важное звено в исключении эндокринной офтальмопатии, при этом не стоит забывать и о возможности эутиреоидного/гипотиреоидного течения патологии щитовидной железы [12].

Среди лучевых методов исследования предпочтение стоит отдать использованию компьютерной и магнитно-резонансной томографии [13]. Результаты визуализации дают возможность выделить воспалительные изменения структур орбиты, включая глазное яблоко, слезную железу, экстраокулярные мышцы, орбитальную клетчатку и зрительный нерв. На компьютерных томограммах выявленные изменения могут иметь следующий характер: участки поражения, плохо отграниченные от здоровой ткани, неспецифическое утолщение склероувеального кольца, диффузная инфильтрация комплекса «орбитальная клетчатка–глазное яблоко–оболочки зрительного нерва». Причем изменения обнаруживаются не только в собственно мышечной ткани, но и в сухожилиях. Возможно распространение воспаления к верхушке орбиты, в сторону пещеристого синуса [14]. Магнитно-резонансные последовательности с контрастированием соединениями гадолиния и подавлением сигнала от жировой клетчатки предпочтительнее компьютерной томографии. Ткани орбиты при идиопатическом негранулематозном воспалении изоинтенсивны или слегка гипointенсивны на T2-взвешенном изображении. Интенсивность сигнала тем ниже, чем выше степень фиброза. При магнитно-резонансной ангиографии также возможна визуализация сужения пещеристой части внутренней сонной артерии [14].

Гистологическая картина идиопатического негранулематозного воспаления орбиты характеризуется инфильтрацией пораженной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками, переходящей в реактивный фиброз, и отсутствием гранул. Иммунофенотипирование и молекулярно-генетическая диагностика могут помочь дифференцировать идиопатическое негранулематозное воспаление от лимфоидных неоплазий, характеризующейся моноклональной пролиферацией лимфоцитов [15].

Заключение

Верификация идиопатического негранулематозного воспаления орбиты накладывает на врача-офтальмолога большую ответственность, так как при подмене им другой патологии (например, иммуноглобулин G4-связанного заболевания), которая часто мультифокальна, есть риск оставить без внимания другие органы и системы. Вследствие этого патология орбиты должна рассматриваться как междисциплинарная проблема, и в ее верификации обязательно должны

участвовать специалисты разного профиля. Возможно, стоит рассматривать диагноз псевдоопухоли как промежуточный, до выявления более специфических гистологических, инфекционных, иммунологических и генетических изменений, позволяющих более точно верифицировать конкретную нозологию (например, саркоидоз или аспергиллез орбиты и т.д.), при ее невыявлении – как окончательный диагноз принимать идиопатическое негранулематозное воспаление орбиты.

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. Pakdaman MN. Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis. *World J Radiol.* 2014;6(4):106. doi: 10.4329/wjr.v6.i4.106
2. Ding ZX, Lip G, Chong V. Idiopathic orbital pseudotumour. *Clin Radiol.* 2011;66(9):886–92.
3. Ronquillo Y, Patel BC. *Nonspecific orbital inflammation. StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 31869057
4. Lee MJ, Planck SR, Choi D, Harrington CA, Wilson DJ, Dailley RA, Rosenbaum JT. (2021). Non-specific orbital inflammation: Current understanding and unmet needs. *Prog Retin Eye Res.* 2021;81:100885. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100885
5. Goto Y, Goto I, Hosokawa S. Neurological and radiological studies in painful ophthalmoplegia: Tolosa–Hunt syndrome and orbital pseudotumour. *J Neurol.* 1989;236(8):448–51.
6. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А., Жильцова М.Г., Зарубей Г.Д., Каплина А.В. и др. *Офтальмоонкология: руководство для врачей.* М.: Медицина, 2002. [Brovkina AF, Valsky VV, Gusev GA, Zhiltsova MG, Zarubey GD, Kaplina AV, et al. *Ophthalmooncology: Manual for Physicians.* Moscow: Meditsina; 2002 (In Russ).]
7. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology, 5th Edition.* Edinburg: Elsevier; 2018.
8. Atkins EJ, Bioussé V, Newman NJ. *Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics.* Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
9. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions. *Ophthalmology.* 2004;111(5):997–1008.
10. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Mercado GJ, Tovilla JC. Orbital tumors in the older adult population. *Ophthalmology.* 2002;109(2):243–8.
11. Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: A meta-analysis and review. *Acta Ophthalmol.* 2012;91(8):694–700.
12. Лузянина Г.А., Лузянина В.В. Приоритеты офтальмолога в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014;4:63–6. [Luzyanina GA, Luzyanina VV. Ophthalmologist priorities in diagnostics and treatment of endocrinous ophthalmopathy. *Pacific Medical Journal.* 2014;4:63–6 (In Russ).]
13. Narla LD, Newman B, Spottswood SS, Narla S, Kolli R. Inflammatory pseudotumor. *RadioGraphics.* 2003;23(3):719–29.
14. Midyett FA, Mukherji SK. *Orbital Imaging, 1st Edition.* Washington: Elsevier; 2014.
15. Rosa RH Jr, ed. 2019–2020 BCSC (Basic and Clinical Science Course), Section 04: Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. USA: American Academy of Ophthalmology; 2019.

УДК [617.751:681.73]-089.844-06

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-32-34

Клинические варианты послеоперационной дислокации интраокулярных линз, их частота и риск интраокулярных осложнений

Я.В. Белоноженко¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия;² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель: оценка частоты и степени тяжести послеоперационной дислокации интраокулярных линз (ИОЛ) у пациентов с осложненной катарактой. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ причин послеоперационной дислокации ИОЛ. За 2010–2020 гг. в Хабаровском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» было выполнено 11251 фактоэмульсификация (ФЭ) по поводу осложненной катаракты. Послеоперационное смещение линз нетравматического генеза зарегистрировано в 33 наблюдениях – 0,29%. **Результаты.** Среди лиц с послеоперационной дислокацией ИОЛ было 19 мужчин и 14 женщин в возрасте от 50 до 89 лет. Сроки обращения пациентов широко варьировали – от 4 месяцев до 10 лет, составив в среднем 4,7 года. С течением времени, прошедшим после ФЭ, частота таких обращений прогрессивно возрастала. В основе дислокаций ИОЛ, как правило, лежала та или иная степень слабости связочного аппарата хрусталика вследствие наличия сопутствующей офтальмопатологии, невыявленной предоперационно. **Заключение.** У пациентов с предоперационной слабостью зонулярной поддержки хрусталика целесообразно не менее чем 5-летний послеоперационный динамический мониторинг анатомического положения ИОЛ.

Ключевые слова: катаракта, фактоэмульсификация, дислокация интраокулярной линзы, циннова связка

Поступила в редакцию 15.04.2021. Получена после доработки 12.05.2021. Принята к печати 14.07.2021

Для цитирования: Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Клинические варианты послеоперационной дислокации интраокулярных линз, их частота и риск интраокулярных осложнений. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:32–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-32-34

Для корреспонденции: Белоноженко Ярослав Владимирович – канд. мед. наук, заведующий 2-м офтальмологическим отделением Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0002-4648-937X; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Clinical types of postoperative dislocation of intraocular lenses, their frequency and risk of intraocular complications

Ya.V. Belonozhenko¹, E.L. Sorokin^{1,2}¹ S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia;² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Objective: The evaluation of the frequency and level of the severity of post operational dislocation of the intraocular lens (IOL) among patients having complicated cataract. **Methods:** Retrospective analysis of the reasons of IOL postoperative dislocation was conducted. 11 251 phacoemulsifications (PE) dealing with complicated cataract were conducted in Khabarovsk branch of ISTC “Eye microsurgery” for the period from 2010 to 2020. Post operational dislocation of the lenses of non-traumatic genesis was registered in 33 cases – 0.29%. **Results:** There were 19 men and 14 women aged from 50 to 89 years old among people having post operational dislocation. The period of patients appeals widely varies – from 4 months to 10 years, 4.7 years on average. Over time after PE, the frequency of such appeals increased progressively. IOL dislocations as a rule are based on a varying degree of the weakness of ligamentous apparatus of the lens as a consequence of accompanying ophtalmopathology that wasn't detected before operation. **Conclusions:** Patients having preoperative weakness of the zonular lens support are advised to have post operational dynamical monitoring of the IOL anatomical position for the period not less then 5 years.

Keywords: cataract, phacoemulsification, dislocation of the intraocular lens, Zinn ligament

Received 15 April 2021; Revised 12 May 2021; Accepted 14 July 2021

For citation: Belonozhenko YaV, Sorokin EL. Clinical types of postoperative dislocation of intraocular lenses, their frequency and risk of intraocular complications. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:32–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-32-34

Corresponding author: Yaroslav V. Belonozhenko, MD, PhD, head of the 2nd Ophthalmological Department, Khabarovsk branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4648-937X; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

В последние годы микрохирургические технологии в лечении патологии переднего отрезка глаза получили стремительное развитие [1, 2]. Наибольший удельный вес оперативных вмешательств в современной

офтальмохирургической клинике приходится на катаракту. Современные возможности предоперационных диагностических технологий позволили выяснить, что значительная часть оперируемых катаракт, которые

ранее расценивались как неосложненные, имеют те или иные признаки отягощенности: псевдоэкзофолиативный синдром, сочетание с миопией высокой степени, глаукомой, ранее перенесенными увеитами, пигментным ретинитом и др. Многолетний клинический опыт свидетельствует, что у ряда таких пациентов в различные сроки после факоэмульсификации (ФЭ) развивается дислокация интраокулярной линзы (ИОЛ) [3, 4]. Ее последствия оказываются чрезвычайно тяжелыми как для зрительной функции, так и для внутриглазных структур. Они могут проявляться ретинальными разрывами, отслойкой сетчатки, манифестами и рецидивами увеитов [5–7].

По данным литературы, частота дислокаций ИОЛ после ФЭ варьирует от 0,03 до 2,8 % [8, 9]. Неоднородность этих показателей можно объяснить и тем, что авторы используют разные подходы к диагностике тяжести данного состояния, и мы сочли целесообразным на собственном клиническом материале оценить частоту дислокаций ИОЛ после хирургического лечения осложненной катаракты и их структуру по степени тяжести.

Материал и методы

Проведена сплошная выборка случаев дислокации ИОЛ, которые произошли в Хабаровском филиале НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова в различные сроки после ФЭ с 2010 по 2020 гг. За данный период по поводу осложненной катаракты было выполнено 11251 ФЭ. К осложненной катаракте относили сочетание ее с глаукомой, псевдоэкзофолиативным синдромом, миопией высокой степени, пигментным ретинитом, ранее перенесенным иридоциклитом. Критерии отбора по дислокации ИОЛ: 1) отсутствие интра- и послеоперационных осложнений ФЭ, 2) достигнутая высокая некорригуемая острота зрения (НКОЗ), 3) без травм глаза, 4) компенсация системной соматической патологии.

Из указанного массива было выделено 33 случая с дислокацией ИОЛ (33 глаза): 19 мужчины 14 женщин в возрасте от 50 до 89 лет (средний возраст 69,2 года). Среди осложнений катаракты у них чаще всего регистрировалось сочетание псевдоэкзофолиативного синдрома и ригидности зрачка. Все пациенты обратились в клинику самостоятельно. Сроки между ФЭ и развитием дислокации варьировали от 4 месяцев до 10 лет, в среднем – 4,7 года. Типичными жалобами оказались: снижение остроты зрения, наступившее внезапно, появление световых бликов, изменение четкости зрения при наклоне головы. Показатели НКОЗ колебались от 0,005 до 0,4, составив в среднем 0,1.

При анализе тяжести дислокации ИОЛ мы использовали собственную клиническую классификацию, критериями которой служили выраженность дислокации, показатель НКОЗ, уровень внутриглазного давления и степень риска интраокулярных осложнений [10].

Оценка наличия и степени тяжести дислокации ИОЛ выполнялась с помощью биомикроскопии и ультразвуковой биомикроскопии на аппарате Aviso

(Quantel Medical, Франция). При ультразвуковой биомикроскопии оценивали симметричность дистанции «оптический край ИОЛ–отростки цилиарного тела» в противоположных четырех меридианах. Дислокация диагностировалась при асимметрии 0,2 мм и более. Углубленное внимание обращалось на структуру и состояние волокон цинновой связки, отложения псевдоэкзофолиативного материала, места истончений или уплотнений, спаянности волокон между собой, их разнородности по толщине и наличию разрывов.

Результаты исследования

В трех глазах (10 %) биомикроскопически определялось лишь легкое дрожание радужки, и не было видно смещения ИОЛ даже в условиях максимального медикаментозного мидриаза, но при ультразвуковой биомикроскопии отмечалась асимметрия положения линзы до 2–2,3 мм. У данных пациентов сохранялись высокие зрительные функции (0,8–1), они, как правило, предъявляли жалобы на появление зеркальных бликов перед глазом. Показатели тонометрии по Маклакову не выявляли патологии: 18–20 мм рт. ст.

У 11 человек (33 %) биомикроскопически в просвете нерасширенного зрачка определялся край ИОЛ с гаптическим элементом либо с внутрикапсульным кольцом. При максимальном медикаментозном мидриазе визуализировались обрывки волокон цинновой связки по экваториальному краю капсульного мешка хрусталика. В связи со значительным смещением линзы определялось снижение зрительных функций – от 0,6 до 0,1. Уровень внутриглазного давления в этой группе пациентов соответствовал верхним границам нормы – 25–26 мм рт. ст.

В 15 глазах (45 %) дислокация ИОЛ выражалась в значительном смещении – в нижние передние отделы стекловидного тела, когда визуализация края линзы становилась возможной лишь при максимальном расширении зрачка (не менее 6 мм). В двух случаях дислокация осложнилась повреждением передней гиалоидной мембраны и образованием осложненной грыжи стекловидного тела. Показатели визометрии пораженного глаза в этой группе пациентов были менее 0,1 (0,02–0,005). Приставление плюсовых оптических линз, корригирующих афакию, позволяло значительно улучшить остроту зрения – до 0,6–0,8. В 13 глазах уровень внутриглазного давления составил 25–29 мм рт. ст. Учитывая высокую вероятность дальнейшего смещения интраокулярных устройств в витреальную полость вплоть до сетчатки, выполнялось удаление линз с заменой на ИОЛ РСП-3.

Наиболее тяжелые дислокации были диагностированы в четырех случаях (12 %): смещение ИОЛ в трех глазах в глубокие срединные структуры витреума и в одном глазу – непосредственно преретинально на границу макулы и экватора. При этом непосредственно в зрачковом отверстии определялось лишь грыжевое выпячивание переднего гиалоида стекловидного тела, представленное в трех случаях неосложненной,

в одном – осложненной грыжей. НКОЗ в данных наблюдениях не превышала сотых долей, но тонометрия не показала наличия офтальмогипертензии.

Всем перечисленным пациентам ранее ФЭ осуществлялась по стандартной технологии через 2-миллиметровый роговичный тоннель аппаратом Centurion (Alcon, США). Во все глаза внутрикапсульно с помощью инжектора были имплантированы современные заднекамерные модели ИОЛ. Операции выполнялись атравматично под местной анестезией и атаралгезией. При выписке на 2-е сутки была достигнута высокая НКОЗ, в среднем составлявшая 0,65, а с оптической коррекцией – до 0,82.

При углубленном анализе причин дислокации ИОЛ оказалось, что у всех пациентов исходно имелись те или иные осложняющие катаракту состояния. Так, у 30 человек (90 %) был диагностирован псевдоэксфолиативный синдром 2-3-й степени и у 9 (27 %) – высокая осевая миопия (передне-задний размер от 27 до 32 мм). Данные состояния способствуют ослаблению и даже разрыву волокон цинновой связки. Известно, что при псевдоэксфолиативном синдроме частота слабости зонулярной поддержки весьма высока, а при осевой миопии она также ослабевает за счет перерастяжения фиброзной капсулы глаза и связочного аппарата хрусталика.

Обсуждение полученных данных

Проблема послеоперационной дислокации ИОЛ в офтальмохирургии сегодня становится все более явственной. Это обусловлено увеличивающейся частотой вмешательств с имплантацией современных моделей ИОЛ. В этой связи хирурги стали обращать пристальное внимание на исходное состояние цинновой связки. Но, как оказалось, обычными клиническими методами выявить незначительные повреждения поддерживающего аппарата хрусталика весьма непросто [5]. Имплантируемая ИОЛ при практически ничтожном весе все же требует определенной прочности цинновой связки. Слабость зонулярной поддержки хрусталика, как отмечают специалисты, способна возникать при ряде патологических состояний глаза [3–6, 8–10].

Таким образом, на нашем материале за 10-летний период послеоперационная дислокация ИОЛ после ФЭ осложненной катаракты диагностирована в 0,29 % наблюдений. Сроки послеоперационной дислокации линз колебались от 4 месяцев до 10 лет (в среднем 4,7 года). Чаще всего регистрировалась средняя степень тяжести смещения ИОЛ.

Результаты настоящего исследования вполне согласуются с данными литературы [5, 10] и свидетельствуют о том, что в основе дислокаций ИОЛ, как правило, лежит та или иная степень слабости связочного аппарата хрусталика вследствие наличия сопутствующей офтальмопатологии, невыявленной предоперационно. В связи с этим считаем целесообразным не менее чем 5-летний послеоперационный динамический мониторинг анатомического положения ИОЛ у пациентов с предоперационной слабостью зонулярной поддержки хрусталика.

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. Малугин Б.Э., Мороз З.И., Дроздов И.В., Айба Э.Э., Паштаев А.Н. Эндотелиальная кератопластика (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2013;1:66–72. [Malyugin BE, Moroz ZI, Drozdov IV, Aiba EE, Pashtae AN. Endothelial keratoplasty (a literature review). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;1:66–72 (In Russ).]
2. Малугин Б.Э., Федорова И.С., Антонян С.А., Соболев Н.П., Цыплакова Т.С. Хирургическая коррекция пресбиопии с использованием мультифокальных интраокулярных линз дифракционного типа. *Вестник офтальмологии*. 2007;123(4):3–6. [Malyugin BE, Fedorova IS, Antonian SA, Sobolev NP, Tsyplakova TS. Surgical correction of presbyopia with multifocal diffractive intraocular lenses. *Vestnik Oftalmologii*. 2007;123(4):3–6 (In Russ).]
3. Monteiro TP, Estrela Silva SE, Domingues M, Fernandes AV, Falcao-Reis F. Complete spontaneous posterior luxation of capsular bag-intraocular lens-capsular tension ring complex. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(12):2154–6.
4. Oner FH, Kocak N, Saatci AO. Dislocation of capsular bag with intraocular lens and capsular tension ring. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):1756–8.
5. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Возможности профилактики дислокации комплекса «ИОЛ–капсульный мешок» у больных с легкой степенью подвывиха хрусталика при выполнении факэмульсификации возрастной катаракты. *Офтальмологические ведомости*. 2012;5(3):42–7. [Belonozhenko YaV, Sorokin EL. Prevention of “IOL–capsular bag” dislocation in patients with mild degree of lens subluxation at the time of cataract phacoemulsification. *Oftalmologicheskiye Vedomosti*. 2012;5(3):42–7 (In Russ).]
6. Жабоедов Д.Г. Причины и факторы риска дислокации ИОЛ в позднем послеоперационном периоде хирургии катаракты. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(3–2):61–4. [Zhaboedov DG. Causes and risk factors of IOL dislocation at the late postoperative period of cataract surgery. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2013;16(3–2):61–4 (In Russ).]
7. Василькина А.Н., Зубенков В.И. Вариант одномоментного оперативного лечения некомпенсированной ПОУГ и посттравматической дислокации ИОЛ. *Точка зрения. Восток–Запад*. 2014;2:30–1. [Vasilkina AN, Zubenkov VI. Variant odnomomentnogo operativnogo lecheniya nekompensirovannoy POUG i posttravmaticheskoy dislokatsii IOL. *Tochka Zreniya. Vostok–Zapad*. 2014;2:30–1 (In Russ).]
8. Stenevi U, Masket S. Факэмульсификация может сопровождаться повышенным риском сублюксации ИОЛ. *Новое в офтальмологии*. 2011;1:55–6. [Stenevi U, Masket S. Fakemulsifikatsiya mozhet soprovozhdatsya povyshennym riskom sublyuksatsii IOL. *Novoye v Oftalmologii*. 2011;1:55–6 (In Russ).]
9. Егорова А.В., Васильев А.В., Смолякова Г.П. Результаты хирургического лечения дислокации интраокулярных линз. *Офтальмохирургия*. 2017;1:6–9. [Egorova AV, Vasilyev AV, Smoliakova GP. Results of surgical treatment of IOL dislocation. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;1:6–9 (In Russ).]
10. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Частота спонтанной дислокации комплекса «интраокулярная линза–капсульный мешок» в различные сроки послеоперационного периода факэмульсификации возрастной катаракты. *Офтальмохирургия*. 2020;2:6–11. [Belonozhenko YaV, Sorokin EL. Frequency of spontaneous dislocation of intraocular lens – capsular bag complex in various terms of the postoperative period after phacoemulsification of age-related cataract with posterior intraocular lens implantation. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020;2:6–11 (In Russ).]

УДК [611.841:616.831.8-008.6]:613.84/.98-076

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-35-39

Биомикроскопия микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у курящих людей старшего возраста

В.М. Черток, А.Е. Коцюба, В.А. Невзорова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ прижизненных изменений микроциркуляторного русла (МЦР) бульбарной конъюнктивы у курящих людей старших возрастных групп. **Материал и методы.** Обследовали 42 курильщика среднего (45–59 лет, $n=10$), пожилого (60–74 года, $n=12$) и старческого (75–86 лет, $n=14$) возраста. Стаж курения от 21 года до 26 лет, число выкуренных сигарет в сутки – от 14 до 18 штук. Контроль: 28 некурящих людей обоего пола 45–59 лет ($n=7$), 60–74 лет ($n=11$) и 75–86 лет ($n=9$). МЦР изучали методом биомикроскопии на немидриатической ретинальной камере TOPCON TRC-NW8F (Япония), соединенной с измерительным комплексом автоматизированной системы анализа изображений ImageScope (Leica, Германия). **Результаты.** У курильщиков старших возрастных групп чаще, чем у людей среднего возраста, определялись: спазм артериол, неравномерность их калибра, увеличение количества функционирующих анастомозов, нарушения параллельности расположения микрососудов, аваскулярные поля. У курильщиков старших возрастных групп средний диаметр артериол, артериоларно-венулярный (А/В) коэффициент и удельная плотность капилляров были меньше, а диаметр венул – больше, чем у некурящих соответствующего возраста. Средний диаметр артериол у курящих 40–59 лет уменьшался на 22 %, вен – возрастал на 15 %. А/В коэффициент и удельная плотность капилляров сокращались на 30 и 38 %, соответственно. У лиц 60–74 лет величина соответствующих показателей изменялась в среднем на 5–8 % меньше. Различия исследуемых параметров у курящих и некурящих 75–86 лет были минимальны и достигали значимых различий лишь по А/В коэффициенту и удельной плотности капилляров. **Заключение.** Хроническое табакокурение оказывает негативное воздействие на МЦР бульбарной конъюнктивы у людей старших возрастных групп: уменьшаются средний диаметр артериол, А/В коэффициент и удельная плотность капилляров, но увеличивается средний диаметр венул.

Ключевые слова: прижизненные исследования бульбарной конъюнктивы, табакокурение, возрастные изменения

Поступила в редакцию 28.06.2021. Получена после доработки 06.07.2021. Принята к печати 19.07.2021

Для цитирования: Черток В.М., Коцюба А.Е., Невзорова В.А. Биомикроскопия микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у курящих людей старшего возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:35–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-35-39

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

Biomicroscopy of the microvasculature of the bulbar conjunctiva in older smokers

V.M. Chertok, A.E. Kotsyuba, V.A. Nevzorova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The analysis of the antemortem changes of the microvasculature (MV) of the bulbar conjunctiva among older smokers. **Methods:** 42 smokers middle age (45–59 years old, $n=10$), old age (60–74 years old, $n=12$) and senile age (75–86 years old, $n=14$) were examined. Smoking history is from 21 to 26 years, the number of smoked cigarettes – from 14 to 18 pieces a day. Control: 28 nonsmokers of both genders 45–59 years old ($n=7$), 60–74 years old ($n=11$) and 75–86 years old ($n=9$). MV was studied applying bio microscopy method using non-hydriatic retinal camera TOPCON TRC-NW8F (Japan), linked to the measuring complex of the automatic system of image analysis ImageScope (Leica, Germany). **Results:** Arterioles spasm, unevenness of their caliber, the increase of the number of functioning anastomosis, disalignment of the microvessels and avascular fields were registered more frequently among older smokers, than among middle-aged smokers. Average arterioles diameter, arteriolar-venular coefficient (A/V) and specific density of capillaries were smaller, but the diameter of the venules was bigger among the older smokers than among nonsmokers of the corresponding age. The average arterioles diameter decreased by 22 %, veins diameter increased by 15 % among smokers aged 40–59. Both A/V coefficient and specific density of the capillaries reduced by 30 and 38 % respectively. Among patients aged 60–74 the level of the relevant indicators declined by 5–8 % on average. The differences of the examined parameters among smokers and non-smokers aged 75–86 were minimal and reached significant distinctions only on A/C coefficient and specific density of the capillaries. **Conclusions:** Chronic tobacco smoking has negative influence on MV of the bulbar conjunctiva among older people: average arterioles size, A/V coefficient and specific density of the capillaries reduces, but the average size of venules increases.

Keywords: antemortem study of the bulbar conjunctiva, tobacco smoking, age-related changes

Received 28 June 2021; Revised 6 July 2021; Accepted 19 July 2021

For citation: Chertok VM, Kotsyuba AE, Nevzorova VA. Biomicroscopy of the microvasculature of the bulbar conjunctiva in older smokers. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:35–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-35-39

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

Имеется большое количество свидетельств того, что агрессивные поллютанты табачного дыма (бензопирен, пероксинитрит, акролеин, цианиды, пероксиды и др.) при длительном воздействии вызывают системные нарушения кровеносной системы, провоцируя деструктивные изменения эндотелия, гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса [1–3]. Компоненты табачного дыма могут оказывать прямое токсическое влияние на сосуды или инициировать эндотелиальную дисфункцию за счет различных механизмов активации провоспалительного потенциала лейкоцитов, запуская оксидативный и цитокиновый стресс [2]. В последние годы представлены доказательства, что табакокурение оказывает негативное влияние на микроциркуляторное русло (МЦР) бульбарной конъюнктивы у молодых людей [4]. Однако аналогичные исследования у людей зрелого и пожилого возраста, по-видимому, не проводились.

Цель работы состояла в анализе прижизненных изменений МЦР бульбарной конъюнктивы у курящих людей старших возрастных групп.

Материал и методы

Использовали данные, полученные от 42 курильщиков обоего пола, условно разделенных на группы среднего (45–59 лет, $n=10$), пожилого (60–74 года, $n=12$) и старческого (75–86 лет, $n=14$) возраста. Стаж курения колебался от 21 года до 26 лет, а число выкуренных сигарет в сутки – от 14 до 18 штук. Для сравнения использовали материалы, полученные от 28 некурящих людей 45–59 лет ($n=7$), 60–74 лет ($n=11$) и 75–86 лет ($n=9$).

МЦР бульбарной конъюнктивы изучали методом биомикроскопии на немидриатической ретинальной камере TOPCON TRC-NW8F (Япония) при увеличении от 12 до 96 раз. Анализ снимков проводили на измерительном комплексе автоматизированной системы анализа изображений ImageScore (Leica, Германия). В каждой группе испытуемых не менее чем в пяти участках конъюнктивы каждого человека определяли средние диаметры артериол и венул, их соотношение – артериоло-венулярный (А/В) коэффициент, удельную плотность капилляров на 1 мм² поверхности бульбарной конъюнктивы. При изучении архитектоники МЦР конъюнктивы учитывали также наличие деформированных сосудов, аваскулярных полей, внутрисосудистой агрегации эритроцитов.

Исследование выполнено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 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). До включения в работу у всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Критерии исключения: 1) со-

судистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемические болезни сердца, инсульты и инфаркты миокарда в анамнезе), 2) алкоголизм, 3) эндокринные заболевания, 4) воспалительные заболевания глаз (острые и хронические в период обострения), 5) использование глазных капель, контактных линз, назальных сосудосуживающих спреев.

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Данные количественных исследований представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), полученных при изучении каждой группы испытуемых. Для оценки значимости различий цифровых показателей применяли t-критерий Стьюдента. Различия оценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Наиболее плотная микроциркуляторная сеть выявлялась в конъюнктиве, прилежащей к лимбу роговицы, где определялись артериальные и венозные сосуды, связанные между собой короткими прямыми или слегка изогнутыми капиллярами, имевшими на всем протяжении примерно одинаковый диаметр (рис., а). Важным отличительным признаком капилляров, диаметр которых колебался в пределах 7–9 мкм, служило однорядное расположение эритроцитов в просвете сосуда.

У пожилых курильщиков чаще, чем у лиц среднего возраста, фиксировались спазм артериол, неравномерность их калибра, увеличение количества функционирующих анастомозов, нарушения параллельности расположения микрососудов, наличие аваскулярных полей (рис., б, в). У курящих 75–86 лет обнаруживалась повышенная извитость венул, по ходу которых нередко формировались локальные ампулообразные расширения, а также крупнозернистая агрегация эритроцитов в капиллярах и венулах (рис., г). Определялись микрогеморрагии и ишемические зоны, образующиеся вследствие облитерации прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул, замедление кровотока, вплоть до его временной остановки. В ряде случаев наблюдались умеренный отек конъюнктивы, спазмированные сосуды, участки мелкозернистого кровотока.

Количественные исследования показали, что у курящих людей старших возрастных групп средний диаметр артериол, А/В и удельная плотность капилляров были меньше, а диаметр венул – больше, чем у курящих среднего возраста (табл.). Наиболее чувствительными индикаторами состояния МЦР оказались А/В коэффициент и удельная плотность капилляров, значения которых у курящих пожилого возраста были на 23 и 18 %, а старческого – на 32 и 19 % ниже, чем у людей среднего возраста, соответственно. Средние диаметры сосудов различались в меньшей степени. Между лицами пожилого и старческого возраста, страдавшими хроническим табакокурением, достоверные различия

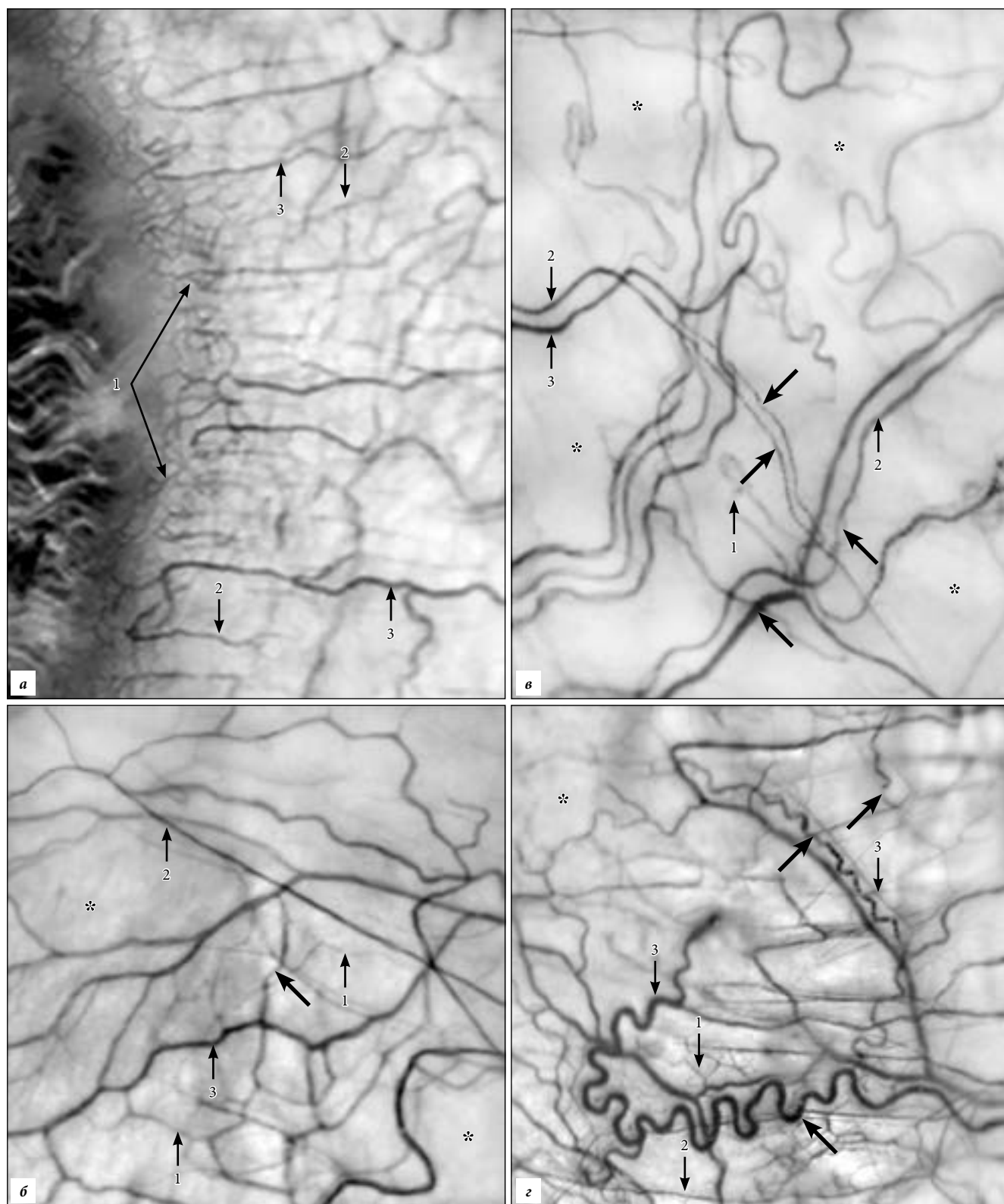


Рис. Кровеносное русло бульбарной конъюнктивы у курящих людей среднего (а, б), пожилого (в) и старческого (г) возраста: 1 – капилляры, 2 – артериальные, 3 – венозные сосуды. Жирной стрелкой отмечены деформации сосудистого русла (извитые и спазмированные сосуды, локальные участки расширений или внутрисосудистой агрегации эритроцитов); «звездочкой» – аваскулярные поля. Биомикроскопия, ув. 40х

установлены только для А/В коэффициента и удельной плотности капилляров.

При сравнении количественных показателей у курящих и некурящих одного возраста отличия во всех случаях достигали значимого уровня, однако

наибольшие величины определялись в группе людей зрелого, наименьшие – старческого возраста (табл.). При этом средний диаметр артериол у курящих 40–59 лет уменьшался на 22 %, а вен – возрастал на 15 %. А/В коэффициент и удельная плотность капилляров

Таблица

Количественные показатели МЦР бульбарной конъюнктивы у некурящих и курящих людей разных возрастных групп ($X \pm Sx$)

Показатель ^а	45–59 лет		60–74 года		75–86 лет	
	некурящие	курящие	некурящие	курящие	некурящие	курящие
ДА, мкм	18,4±1,5	15,1±1,1 ^б	16,9±1,6	13,3±1,2 ^б	14,4±1,8	12,8±1,2
ДВ, мкм	39,7±2,8	44,9±1,4 ^б	44,2±2,7	50,6±1,7 ^{б, в}	47,8±2,9	52,8±2,5
А/В	0,49±0,03	0,34±0,04 ^б	0,38±0,02	0,26±0,04 ^{б, в}	0,30±0,04	0,24±0,04 ^б
УПК, ед./мм ²	6,42±0,32	4,02±0,38 ^б	4,64±0,23	3,28±0,23 ^{б, в}	3,85±0,22	3,24±0,23 ^б

^а ДА – диаметр артериол, ДВ – диаметр венул, А/В – артериоло-венулярный коэффициент, УПК – удельная плотность капилляров.^б Разница статистически значима ($p < 0,05$) по сравнению с курящими предыдущей возрастной группы.^в Разница статистически значима ($p < 0,05$) по сравнению с некурящими соответствующей возрастной группы.

сокращались на 30 и 38 %, соответственно. У людей 60–74 лет величина упомянутых показателей изменяется в среднем на 5–8 % меньше. Различия исследуемых параметров у курящих и некурящих 75–86 лет были минимальны и достигали значимых различий лишь в отношении А/В коэффициента и удельной плотности капилляров (табл.).

Обсуждение полученных данных

МЦР считается одним из наиболее чувствительных к действию неблагоприятных факторов табачного дыма звеньев сосудистой системы [1–4]. По нашим данным, МЦР бульбарной конъюнктивы, на которое продукты неполного сгорания табака оказывают непосредственное воздействие, может служить своего рода тест-объектом для изучения влияния хронического табакокурения на микроциркуляцию у людей старших возрастных групп.

По анатомическому строению МЦР бульбарной конъюнктивы относится к сетевому типу, характерная особенность которого – наличие замкнутых кольцевидных структур из артериол, сообщающихся с венулами через капилляры и короткие артериоло-венулярные анастомозы [5, 6]. Вследствие отмеченных особенностей организации система микроциркуляции конъюнктивы быстро реагирует на метаболические нарушения, возникающие в организме курильщиков. Поэтому структурные и гемодинамические изменения МЦР бульбарной конъюнктивы могут быть обнаружены раньше многих других проявлений неблагоприятного действия табачного дыма.

Для конъюнктивы курильщиков всех возрастных групп характерно появление аваскулярных полей, повышенной извитости (симптом «пилы» [5]) и локальных деформаций венул, крупнозернистой агрегации эритроцитов в капиллярах и венулах, замедление кровотока, вплоть до его временной остановки. Среди количественных показателей наиболее выраженные изменения отмечаются со стороны удельной плотности капилляров и соотношения диаметров артериол и венул – А/В коэффициента. Мониторинг данных показателей может стать не только важной составной частью объективного анализа процессов старения организма [4, 5], но и, как показывают наши наблюдения,

способствовать ранней диагностике сосудистых нарушений, возникающих у людей старших возрастных групп под воздействием табакокурения. Средний диаметр артериол, А/В коэффициент, удельная плотность капилляров существенно сокращаются в группе курящих пациентов. По сравнению с некурящими испытуемыми у курильщиков величина соответствующих показателей в зависимости от возраста уменьшается на 18–32 %, что может быть обусловлено стимулирующим влиянием никотина на симпатическую нервную систему за счет увеличения высвобождения катехоламинов, вызывающих спазм артериол и разрежение капиллярной сети [1–3]. Средний диаметр вен, напротив, значительно возрастает, что также соответствует современным представлениям о патогенетических механизмах повреждающего действия хронической табачной интоксикации [2, 4].

Заметим, что при диабете, артериальной гипертензии, атеросклерозе наиболее ранними признаками поражения сосудов бульбарной конъюнктивы также становятся локальные изменения диаметра и гемодинамики, А/В коэффициента, повышенная извитость сосудов [7, 8], что свидетельствует об универсальном значении данных показателей для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Использование неинвазивных методов изучения МЦР бульбарной конъюнктивы особенно перспективно для косвенного мониторинга мозгового кровотока при оценке выраженности его возрастных и патологических изменений [7–9]. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для исследования МЦР позволило установить у людей преклонного возраста нарушения нейромышечной сосудистой регуляции, результатом чего становится снижение тонуса артериол и вазодилатация, уменьшение периферического сопротивления сосудов и увеличение нутритивного кровотока [10].

Патология МЦР при хроническом табакокурении может развиваться по нескольким направлениям, но во всех случаях в патофизиологическом механизме участвуют дисфункция эндотелия, нарушения в системе оттока крови от венозного русла и проницаемости капилляров, гемореологические сдвиги. В совокупности все это приводит к хроническим застойным явлениям, нарастающей гипоксии и ишемии тканей, особенно

выраженных у людей старших возрастных групп и ускоряющих процессы естественного старения. Вполне вероятно, что дисфункция эндотелия, возникающая первой по времени среди изменений сосудов, связанных с табакокурением [1, 2], – результат снижения биодоступности оксида азота в результате уменьшения его продукции эндотелиальной нитроксидсинтазой или увеличения катаболизма оксида азота после длительного эндотелиального окислительного стресса и воспаления, которые могут быть дополнительно модулированы традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей [11, 12].

Заключение

Табакокурение оказывает неблагоприятное действие на МЦР бульбарной конъюнктивы людей всех возрастных групп, но особенно выраженный отрицательный эффект определяется у курильщиков среднего возраста. Мониторинг количественных и качественных показателей МЦР бульбарной конъюнктивы может стать не только важной составной частью объективного анализа процессов старения при хроническом табакокурении, но и способствовать ранней диагностике патологических изменений в организме.

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

1. Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Черток В.М., Сарафанова Н.С. Влияние хронического табакокурения на церебральную гемодинамику. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):124–9. [Zakharchuk NV, Nevzorova VA, Chertok VM, Sarafanova NS. Effects of chronic tobacco smoking on the cerebral blood flow. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2017;117(2):124–9 (In Russ).]
2. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Агафонова И.Г., Сарафанова Н.С. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и табакокурении. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;4:9–16. [Nevzorova VA, Zakharchuk NV, Agafonova IG, Sarafanova NS. Features of arterial hypertension and smoking-related cerebrovascular dysfunction. *Pacific Medical Journal*. 2013;4:9–16 (In Russ).]
3. Chertok VM, Zakharchuk NV, Nevzorova VA, Gonchar EY. Effects of chronic tobacco smoking on the distribution of tachykinin receptors in rat pial arteries. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(3):313–6.
4. Явная И.К. Влияние курения табака на микроциркуляторное русло у практически здоровых молодых людей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;4:9–11. [Yavnaya IK. Smoking influence on microcirculatory tract in health young people. *Far Eastern Medical Journal*. 2012;4:9–11 (In Russ).]
5. 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. [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 (In Russ).]
6. Vereshchaka VV. Features of eye microcirculation in healthy people of different ages. *Fiziol Zh*. 2007;53(6):60–6.
7. Богоявленская О.В., Ослопов В.Н. Исследование состояния системы микроциркуляции при артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2010;5:116–8. [Bogoyavlenskaya OV, Osloпов VN. Study of the state of the microcirculation system in arterial hypertension. *Practical Medicine*. 2010;5:116–8 (In Russ).]
8. Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Кинтюхина Н.П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях. *Вестник офтальмологии*. 2016;2:90–5. [Safonova TN, Lutsevich EE, Kintukhina NP. Microcirculatory changes in bulbar conjunctiva in various diseases. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;2:90–5 (In Russ).]
9. 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.
10. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуометрии. *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).]
11. 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).]
12. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:380–401.

УДК 615.322:582.812.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-40-44

Изучение химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae)

А.А. Саликова, С.Г. Пономарчук, Н.В. Плаксен

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae). **Материал и методы.** Использованы свежие плоды и сок из плодов красники (*Vaccinium praestans*) и шикши черной (*Empetrum nigrum*). Качественный состав органических кислот в плодах и в соке исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, количественное определение свободных органических кислот – методом алкалиметрии с помощью автоматического титратора, количественное определение фенольных кислот – методом прямой спектрофотометрии. **Результаты.** В соке из плодов *Empetrum nigrum* были идентифицированы яблочная, лимонная и винная кислоты, в соке из плодов *Vaccinium praestans*, помимо вышеперечисленных – обнаружена янтарная кислота. Сумма свободных органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в соке красники составила $4,98 \pm 0,04\%$, в соке шикши – $1,01 \pm 0,01\%$. В плодах изучаемых растений также была определена галловая кислота. Количественное содержание фенольных кислот в спиртовых извлечениях плодов шикши черной и красники равнялось $3,59 \pm 0,09\%$ и $2,43 \pm 0,06\%$, соответственно. **Заключение.** Плоды *Vaccinium praestans* и *Empetrum nigrum* могут рассматриваться в качестве перспективного источника яблочной, лимонной, винной и галловой кислот.

Ключевые слова: красника, *Vaccinium praestans*, шикша, *Empetrum nigrum*, органические кислоты

Поступила в редакцию 26.03.2021. Получена после доработки 24.04.2021. Принята к печати 13.08.2021

Для цитирования: Саликова А.А., Пономарчук С.Г., Плаксен Н.В. Изучение химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae). Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:40–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-40-44

Для корреспонденции: Саликова Анастасия Александровна – ассистент кафедры фармации Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, Океанский пр-т, 165); ORCID: 0000-0001-7732-4853; e-mail: a.salikova1992@bk.ru

Study of the chemical composition of fruits of far eastern plant species of the heather family (Ericaceae)

А.А. Salikova, S.G. Ponomarchuk, N.V. Plaksen

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The analysis of a chemical composition of fruits of far eastern species of plants of heather family (Ericaceae). **Methods:** Fresh fruit and juice of Kamchatka bilberry (*Vaccinium praestans*) and crowberry (*Empetrum nigrum*) were used. The composition of the organic acids in fruits and juice was studied using high performance liquid chromatography, quantifying free organic acids – alkalimetry method using automatic titrator, quantifying phenolic acids – direct spectrophotometry method. **Results:** Malic, citric and tartaric acids were identified in juice of *Empetrum nigrum* fruit. In addition to abovementioned acids, such acid as succinic was found in the juice of *Vaccinium praestans* fruit. The sum of free organic acids in terms of malic acid in Kamchatka bilberry juice was $4.98 \pm 0.04\%$, in crowberry juice – $1.01 \pm 0.01\%$. Gallic acid was also detected in the fruits of studied plants. The quantitative content of phenolic acids in alcohol extracts from Kamchatka bilberry and crowberry equaled $3.59 \pm 0.09\%$ and $2.43 \pm 0.06\%$, respectively. **Conclusions:** *Vaccinium praestans* and *Empetrum nigrum* fruits can be considered as a perspective source of malic, citric, tartaric and gallic acids.

Keywords: bilberry, *Vaccinium praestans*, crowberry, *Empetrum nigrum*, organic acids

Received 26 March 2021; Revised 24 April 2021; Accepted 13 August 2021

For citation: Salikova AA, Ponomarchuk SG, Plaksen NV. Study of the chemical composition of fruits of far eastern plant species of the heather family (Ericaceae). Pacific Medical Journal. 2021;3:40–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-40-44

Corresponding author: Anastasiya A. Salikova, MD, assistant of the Department of Pharmacy, Pacific State Medical University (165 Okeansky Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID:0000-0001-7732-4853; e-mail: a.salikova1992@bk.ru

Дикорастущие на Дальнем Востоке растения-концентраторы биологически активных веществ стали объектом научного и практического интереса в силу разнообразия оказываемых ими фармакологических эффектов [1]. К одним из ярких представителей флоры Дальнего Востока относится семейство Вересковые (Ericaceae), к которому принадлежат брусника

(*Vaccinium vitis-idaea*), голубика (*Vaccinium uliginosum*), черника (*Vaccinium myrtillus*), красника (*Vaccinium praestans*) и шикша черная (*Empetrum nigrum*) [2]. Особый интерес у современных исследователей вызывают нефармакопейные растения этого семейства – красника или вакциниум превосходный [3] и шикша черная [4].

Вакциниум превосходный – многолетний стелющийся листопадный кустарничек. Листья крупные, жесткие, округлой формы, меняют свою окраску в течение всего сезона. Ягоды красники собраны в кисти по 5–6 сочных плодов шаровидной формы и покрыты глянцевой кожурой ярко-красного цвета [5]. Шикша черная – двудомный, вечнозеленый сильноветвистый кустарничек. Листовая пластинка свернута в трубку, заполненную беловатыми волосками. Плод – сочная костянка черного цвета, иногда неправильной формы [6]. Плоды вакциниума превосходного и шикши черной считаются природными источниками уникального набора биологически активных соединений: органических кислот, витаминов, флавоноидов, антоцианов, дубильных веществ и др. [7]. Органические кислоты способны увеличивать уровень водородного показателя внутренней среды человека, постепенно они ощелачивают организм и способствуют перистальтике кишечника, стимулируют выделение желудочного сока, замедляют рост гнилостных бактерий, значительно снижают интенсивность брожения в толстом кишечнике [8]. Гидрофильные полифенолы, которыми богаты эти плоды, относятся к естественным антиоксидантам, легко включаются в метаболические процессы, защищая организм от пагубного действия активных форм кислорода [9].

Комплексные исследования антиоксидантного эффекта плодов красники [3] и радиозащитного действия плодов шикши черной [10], проведенные на кафедре фармазии ТГМУ, стали отправной точкой для изучения количественного и качественного состава органических кислот различной химической структуры. Цель настоящей работы – анализ химического состава плодов дальневосточных видов растений семейства вересковых (Ericaceae).

Материал и методы

Использованы свежие плоды и сок из плодов красники и шикши черной. Сырье заготовлено в период технической зрелости в Камчатском крае. Сок получали методом прямого отжима на ручном прессе. Изучение качественного состава органических кислот в соках из плодов объектов исследования проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) согласно ГОСТу 32771-2014 [11]. Условия хроматографии (по 20 мкл растворов образцов): высокоэффективный жидкостный хроматограф LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония); неподвижная фаза – металлическая колонка Shim-pack GIST C18 размером 4,6×250 мм, размер частиц 5 микрон, температура колонки 30 °С; подвижная фаза: 0,1М фосфатный буфер (pH 2,54); скорость подачи элюента 0,8 мл/мин., продолжительность анализа 30 мин., фиксация результатов с помощью ультрафиолетового детектора Shimadzu SPD-20AV при длине волны 210 нм. Для сравнения использовали растворы рабочих стандартных

образцов органических кислот, которые готовили по методике, регламентированной ГОСТ 32771-2014 [11].

Сумму свободных органических кислот в соках из плодов красники и шикши определяли методом алкалиметрии с помощью автоматического титратора серии Т50 (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария), который непрерывно измеряет сигнал и самостоятельно определяет конечную точку титрования. В колбу вместимостью 100 мл прибавляли 1 мл сока, доводили водой до метки и перемешивали. Отбирали 10 мл полученного разведения, помещали в колбу вместимостью 300 мл, прибавляли 200 мл свежепрокипяченной воды, 1 мл 1 % спиртового раствора фенолфталеина, 2 мл 0,1 % раствора метиленового синего и титровали 0,1М раствором гидроксида натрия до регистрации прибором точки эквивалентности [12]. Сумму (X) органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в процентах вычисляли по формуле [12]:

$$X = \frac{V_T \times 0,0067 \times 100 \times 100 \%}{V_a \times 10 \times p},$$

где V_T – объем 0,1М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование (мл), 0,0067 – количество яблочной кислоты, соответствующее 1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида, V_a – объем сока (мл); p – плотность сока (г/дм³).

Для определения наличия фенольных кислот в сырье брали по одному грамму (точная навеска) измельченных свежих плодов, прошедших сквозь отверстия сита диаметром 2 мм, помещали в колбу вместимостью 100 мл, приливали 30 мл экстрагента (50 % этиловой спирт), присоединяли колбу к обратному холодильнику и кипятили на водяной бане в течение 30 мин. с момента закипания. Полученное извлечение фильтровали через бумажный фильтр в колбы вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл экстрагента (50 % этиловой спирт) и повторяли экстракцию дважды по данной методике. После охлаждения объем суммарного извлечения доводили 50 % этиловым спиртом до метки, 25 мл полученного раствора помещали в колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки 50 % этиловым спиртом (исследуемые растворы) [13]. Для сравнения использовали 0,05 % спиртовой раствор галловой кислоты.

По 20 мкл растворов для исследования и раствора галловой кислоты хроматографировали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu LC-20 Prominence (Япония), неподвижная фаза: металлическая колонка Shim-pack GIST C18 размером 4,6×250 мм, размер частиц 5 микрон; подвижная фаза: 85 % 0,01М фосфатного буфера (pH 3,05) и 15 % ацетонитрила; скорость подачи элюента 0,7 мл/мин., продолжительность анализа 30 мин., фиксация результатов с помощью ультрафиолетового детектора Shimadzu SPD-20AV при длине волны 254 нм.

Для количественного определения фенольных кислот плоды измельчали до размера частиц, проходящих

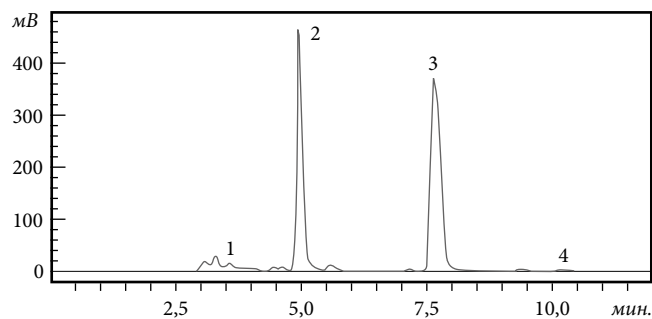


Рис. 1. Хроматограмма органических кислот сока из плодов *Vaccinium praestans*:

1 – винная кислота; 2 – яблочная кислота; 3 – лимонная кислота; 4 – янтарная кислота.

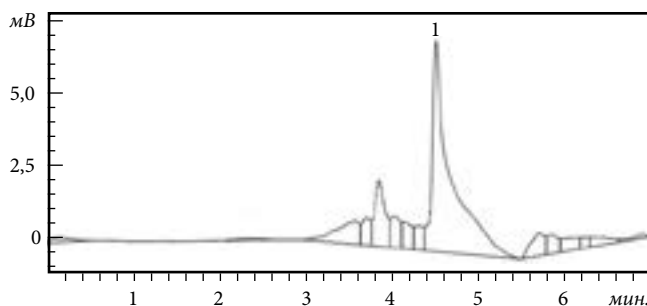


Рис. 3. Хроматограмма спиртовых извлечений из плодов *Vaccinium praestans* с пиком галловой кислоты (1).

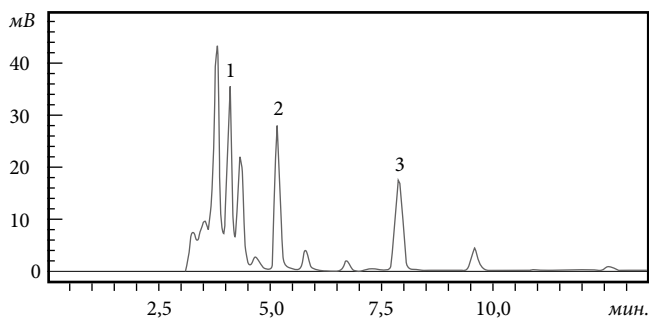


Рис. 2. Хроматограмма органических кислот сока из плодов *Empetrum nigrum*:

1 – винная кислота; 2 – яблочная кислота; 3 – лимонная кислота.

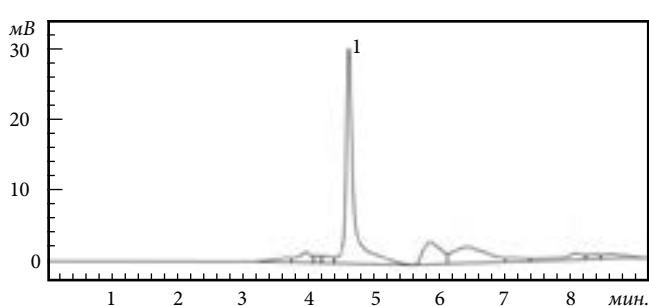


Рис. 4. Хроматограмма спиртовых извлечений из плодов *Empetrum nigrum* с пиком галловой кислоты (1).

сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Точные навески сырья (по одному грамму) помещали в колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл экстрагента (50 % этиловый спирт), присоединяли к обратному холодильнику и кипятили на водяной бане в течение часа с момента закипания смеси. После охлаждения полученное извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 100 мл и доводили объем до метки тем же экстрагентом (раствор А). Этот раствор в объеме 5 мл помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и 50 % этиловым спиртом доводили объем до метки (раствор Б) [14]. Для приготовления раствора стандартного образца галловой кислоты 0,05 г (точная навеска этой кислоты) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл 50 % этилового спирта, тщательно перемешивали до растворения, доводили объем до метки тем же растворителем, 2 мл полученного раствора помещали в колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки тем же растворителем [14]. Оптическую плотность полученных извлечений и раствора галловой кислоты измеряли на спектрофотометре UNICO 2800 UV/VIS (США) при длине волны 276 нм. Раствором сравнения был 50 % этиловый спирт. Содержание фенольных кислот (X) в пересчете на галловую кислоту вычисляли по формуле [14]:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 2 \times 100 \times 100}{D_0 \times m \times 5 \times (100 - W)},$$

где D – оптическая плотность исследуемого раствора, D_0 – оптическая плотность раствора галловой кислоты, m – масса навески сырья в граммах, m_0 – масса навески

Таблица 1

Результаты определения количественного содержания органических кислот в соках из плодов методом ВЭЖХ

Кислота	<i>Vaccinium praestans</i>		<i>Empetrum nigrum</i>	
	Время удерживания, мин.	Содержание в смеси, %	Время удерживания, мин.	Содержание в смеси, %
Винная	3,766	2,43	4,031	16,70
Яблочная	5,088	38,87	5,086	13,35
Лимонная	7,712	46,53	7,766	11,27
Янтарная	10,533	0,06	–	–

галловой кислоты в граммах, W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Результаты исследования подвергали статистической обработке согласно требованиям ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» Государственной фармакопеи РФ с использованием критерия Стьюдента (t) и с расчетом средних арифметических и доверительного интервала ($\bar{x} \pm \Delta x$), стандартного отклонения (s) и относительной ошибки методов количественного определения (ϵ) [15].

Результаты исследования

В соке из плодов изучаемых объектов методом ВЭЖХ были идентифицированы винная, яблочная, лимонная и янтарная кислоты (рис. 1, 2). Результаты качественного определения органических кислот в соках представлены в табл. 1.

Таблица 2

Результаты определения суммы свободных органических кислот в соке из плодов методом алкалиметрии

Сок из плодов	n	f	$\bar{x}$, %	s	s^2	P, %	t (P, f)	Δx	ϵ , %
<i>Vaccinium praestans</i>	5	4	4,98	0,036	0,0013	95	2,78	0,04	0,90
<i>Empetrum nigrum</i>	5	4	1,01	0,008	0,00006	95	2,78	0,01	0,97

Таблица 3

Результаты количественного определения фенольных кислот в свежих плодах методом алкалиметрии

Плоды	n	f	$\bar{x}$, %	s	s^2	P, %	t (P, f)	Δx	ϵ , %
<i>Vaccinium praestans</i>	5	4	2,43	0,05	0,0027	95	2,78	0,060	2,67
<i>Empetrum nigrum</i>	5	4	3,59	0,07	0,0051	95	2,78	0,088	2,46

Методом алкалиметрии была определена сумма свободных органических кислот в пересчете на яблочную кислоту. Относительная ошибка метода с использованием автоматического титратора не превышала 1 % (табл. 2). Методом ВЭЖХ в плодах семейства Вересковые была обнаружена галловая кислота (рис. 3, 4).

Результаты количественного определения фенольных кислот в изучаемых плодах указаны в табл. 3.

Обсуждение полученных данных

Исследование состава органических кислот сока из плодов *Vaccinium praestans* и *Empetrum nigrum*, собранных в Камчатском крае, свидетельствует о присутствии яблочной, лимонной и винной кислот. Помимо вышеперечисленных, в соке из плодов красники была определена янтарная кислота. Также установлено наличие галловой кислоты в плодах шикши черной и красники. Идентифицированные органические и фенольные кислоты обладают разнообразными фармакологическими свойствами, что может быть основой суммарного фармакологического действия растений [7]. Так, например, лимонная и яблочная кислоты ускоряют метаболизм, винная и лимонная кислоты замедляют процессы гниения, янтарная кислота оказывает мощный антирадикальный эффект, галловая кислота имеет противомикробное, антиоксидантное и иммуномодулирующее свойства [8].

Визуальная регистрация точки эквивалентности при количественном определении свободных органических кислот титриметрическим методом имеет ряд весомых недостатков: высокая погрешность метода (3–7 %), затруднения в регистрации и др. Использование автоматического титратора, самостоятельно регистрирующего точку эквивалентности для определения суммы органических кислот, позволяет провести более точный анализ (относительная ошибка метода – менее 1 %), что было показано в настоящем эксперименте. Так, сок шикши черной значительно уступает соку красники в количественном содержании свободных органических кислот: $1,01 \pm 0,01$ и $4,98 \pm 0,04$ %, соответственно.

Содержание фенольных соединений в плодах шикши – $3,59 \pm 0,09$ %, а в плодах красники – $2,43 \pm 0,06$ %.

Таким образом, плоды *Vaccinium praestans* и *Empetrum nigrum* могут рассматриваться в качестве перспективного источника яблочной, лимонной, винной и галловой кислот.

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. Фролова Н.А., Резниченко И.Ю. Исследование химического состава плодово-ягодного сырья Дальневосточного региона как перспективного источника пищевых и биологически активных веществ. *Вопросы питания*. 2019;88(2):83–90. [Frolova NA, Reznichenko IYu. Investigation of the chemical composition of fruit and berry raw materials of the Far Eastern Region as a perspective source of nutrients and bioactive compounds. *Problems of Nutrition*. 2019;88(2):83–90 (In Russ).]
2. Нечаев А.А. Видовой состав, ресурсы и освоение дикорастущих ягодных растений российского Дальнего Востока. *Лесной вестник*. 2012;3:30–4. [Nechaev AA. Species composition, resources and development of wild berry plants of the Russian Far East. *Forestry Bulletin*. 2012;3:30–4 (In Russ).]
3. Плаксен Н.В., Степанов С.В., Устинова Л.В. Гепатопротекторное действие сиропа из плодов вакциниума превосходного. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;2:59–62. [Plaksen NV, Stepanov SV, Ustinova LV. Hepatoprotective effect of *Vaccinium praestans* syrup. *Pacific Medical Journal*. 2014;2:59–62 (In Russ).]
4. Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Пономарчук С.Г., Парфенова Е.А. Коррекция экспериментального остеопороза соком и шротом плодов шикши черной. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;1:37–41. [Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Ponomarchuk SG, Parfenova EA. Correction of experimental osteoporosis with juice and oil meal of *Empetrum nigrum* fruits. *Pacific Medical Journal*. 2019;1:37–41 (In Russ).]
5. Черныгина О.А. Красника *Vaccinium praestans* на Камчатке. *Материалы XIII международной научной конференции «Сохранение биоразнообразия Камчатки и прилегающих морей»*. Петропавловск-Камчатский: Камчатпресс; 2012:124–8. [Chernyagina OA. *Vaccinium praestans* in Kamchatka. *Materials of XIII international scientific conference «Conservation of*

- biodiversity of Kamchatka and coastal waters». Petropavlovsk-Kamchatsky: Kamchatpress; 2012:124–8 (In Russ).]*
6. Андреева Н.В., Малогулова И.Ш. Виды шикши как перспективный источник БАВ в условиях Якутии. *Современные наукоемкие технологии*. 2013;9:51–2. [Andreeva NV, Malogulova ISh. Shiksha species as a prospective source of bas in the conditions of Yakutia. *Modern High Technologies*. 2013;9:51–2 (In Russ).]
 7. Крышняя С.В., Красикова В.И. Химический состав плодов и листьев *Vaccinium praestans*. Наземные экосистемы острова Сахалина: сб. трудов. Южно-Сахалинск; 1999:121–8. [Kryshnyaya SV, Krasikova VI. Chemical composition of fruits and leaves of *Vaccinium praestans*. *Terrestrial Ecosystems of Sakhalin Island*. Yuzhno-Sarhalinsk; 1999:121–8 (In Russ).]
 8. Стариченко А.В., Сердюченко И.В. Органические кислоты в нашей жизни. *Новая наука: современное состояние и пути развития*. 2017;1–2:7–10. [Starichenko AV., Serdyuchenko IV. Organic acids in our lives. *New Science: Current State and Ways of Development*. 2017;1–2:7–10 (In Russ).]
 9. Коренская И.М., Милыева Е.А. Антиоксидантная активность плодов растений семейств Ericaceae и Caprifoliaceae. Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: мат. 6-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2016». Воронеж, 2016:320–2. [Korenskaya IM, Milyaeva EA. Antioxidant activity of fruits of plants of the Ericaceae and Caprifoliaceae families. *Ways and Forms of Improving Pharmaceutical Education. Creation of New Physiologically Active Substances*. Voronezh; 2016:320–2 (In Russ).]
 10. Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Степачева О.М., Пономарчук С.Г. Влияние природных средств на компенсаторные возможности организма при воздействии внешнего облучения в эксперименте. *Университетская наука – практическому здравоохранению*. Владивосток: Медицина ДВ, 2020. [Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Stepacheva OM, Ponomarchuk SG. The influence of natural remedies on the compensatory possibilities of the organism under the exposure of external irradiation in experiment. *University Science – Practical Health Care*. Vladivostok: Medicina DV; 2020 (In Russ).]
 11. ГОСТ 32771-2014. *Продукция соковая. Определение органических кислот методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии*. 2014. [GOST 32771-2014. *Produksiya sokovaya. Opredelenie organicheskikh kislot metodom obrashchenno-fazovoi vysokoehfektivnoi zhidkostnoi khromatografii*. 2014 (In Russ).]
 12. Степанов С.В., Саввина А.Л. Получение и стандартизация сиропа плодов калины Саржента. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010;2:102–4. [Stepanov SV, Savvina AL. Derivation and standardization of Sargenta arrow-wood fruit syrup. *Pacific Medical Journal*. 2010;2:102–4 (In Russ).]
 13. Червонная Н.М., Андреева О.А. Об антиоксидантной активности спирто-водных извлечений из цветков бархатцев распростертых. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2–3:239. [Chervonnaya NM, Andreeva OA. About antioxidant activity of the alcohol-water extracts from the flowers Tagetes patula. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;2–3:239 (In Russ).]
 14. Гаврилин М.В., Попова О.И., Губанова Е.А. Фенольные соединения надземной части шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), культивируемого в Ставропольском крае. *Химия растительного сырья*. 2010;4:99–104. [Gavrilin MV, Popova OI, Gubanova EA. Phenolic compounds of the aerial part of clary sage (*Salvia sclarea* L.) cultivated in the Stavropol Territory. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2010;4:99–104 (In Russ).]
 15. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XIV издание. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIV izdaniye (In Russ).] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (Accessed 3 March 2021).

УДК 616.124.2-06:616.24-007.271-036.12:616.12-008.331.1-073.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-45-48

Вопросы унификации доклинической диагностики поражения миокарда у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией

Е.А. Кондрашова^{1,2}, В.А. Невзорова², Д.В. Кондрашов^{1,2}, Н.В. Шестакова²¹ Владивостокская клиническая больница №1, Владивосток, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель – разработка способа диагностики раннего поражения левого желудочка (ЛЖ) сердца у курильщиков с ранними стадиями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) методом спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) с применением новых индексов и возможностью их воспроизведения независимо от производителя ультразвукового сканера и его программного обеспечения. **Материал и методы.** Обследованы 99 курильщиков, средний возраст 48,8 года. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от наличия ХОБЛ и АГ. Выполнена стрейн-ЭхоКГ с оценкой локальной и продольной глобальной деформации ЛЖ. **Результаты.** Диастолическая дисфункция ЛЖ обнаружена во всех наблюдениях, но преобладала у пациентов с ХОБЛ и АГ. Глобальная и локальная продольная деформация ЛЖ была в пределах стандартных значений. Выявлено уменьшение деформации базальных сегментов ЛЖ среди пациентов с ХОБЛ и АГ, также средние значения деформации в базальных сегментах ЛЖ оказались меньше у пациентов с АГ независимо от наличия ХОБЛ. **Заключение.** Ранние признаки поражения миокарда ЛЖ у курильщиков более выражены на фоне ХОБЛ и АГ. Нормальные показатели стандартной ЭхоКГ, а также нормальные показатели глобальной и локальной продольной деформации ЛЖ не исключают раннего повреждения миокарда. Относительные показатели продольной деформации ЛЖ – более чувствительные маркеры поражения миокарда у курильщиков на доклиническом этапе. Стрейн-ЭхоКГ может быть использована как аппаратно-независимый метод диагностики ранних признаков поражения миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: курильщики, стрейн-эхокардиография, продольная деформация миокарда, унифицированные индексы

Поступила в редакцию 19.02.2021. Получена после доработки 26.02.2021. Принята к печати 11.04.2021

Для цитирования: Кондрашова Е.А., Невзорова В.А., Кондрашов Д.В., Шестакова Н.В. Вопросы унификации доклинической диагностики поражения миокарда у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:45–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-45-48

Для корреспонденции: Кондрашова Елена Анатольевна – врач ВКБ № 1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22), ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ; ORCID: 0000-0001-7693-74-04; e-mail: eak912@list.ru

Questions of unification of preclinical diagnosis of myocardial damage among patients with combined cardiorespiratory pathology

Е.А. Kondrashova,^{1,2} V.A. Nevzorova,² D.V. Kondrashov,^{1,2} N.V. Shestakova²¹ Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The development of the way of diagnosing early damage of left ventricle (LV) of heart among smokers with early stages of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) by speckle-tracking of echocardiography using new indexes and possibility of its reproduction regardless the manufacturer of ultrasound scanner and its software. **Methods:** 99 smokers 48.8 years old on average were observed. Patients were divided into four groups depending on the presence of COPD and AH. Strain-echocardiography with the estimate of the local and left ventricular global longitudinal strain was performed. **Results:** Diastolic dysfunction of LV was defined during all observations, but it prevailed among patients having COPD and AH. Ventricular global and local longitudinal strains were within default values. The decrease in deformation of basal segments of LV among patients having COPD and AH was registered. Average value of the deformation in basal segments of LV turned out to be less among patients having AH regardless of existence of COPD. **Conclusions:** Early signs of LV myocardial injuries among smokers are highly presented in case of COPD and AH. Both normal indexes of standard echocardiography and normal indexes of ventricular global and local longitudinal strains don't exclude early myocardial damage. Relative indicators of ventricular longitudinal strains are more sensitive markers of myocardial damages among smokers in preclinical stage. Strain-echocardiography can be used as hardware-independent diagnostic method of the early signs of myocardial damage of LV.

Keywords: smokers, strain echocardiography, longitudinal myocardial deformation, unified indexes

Received 19 February 2021; Revised 26 February 2021; Accepted 11 April 2021

For citation: Kondrashova EA, Nevzorova VA, Kondrashov DV, Shestakova NV. Questions of unification of preclinical diagnosis of myocardial damage among patients with combined cardiorespiratory pathology. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:45–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-45-48

Corresponding author: Elena. A. Kondrashova, MD, Vladivostok Clinical Hospital No. 1 (22 Sadovaya St., Vladivostok, 690078, Russian Federation), assistant of the Institute of Therapy, Pacific State Medical University; ORCID: 0000-0001-7693-74-04; e-mail: eak912@list.ru

© Кондрашова Е.А., Невзорова В.А., Кондрашов Д.В., Шестакова Н.В., 2021

Визуализация поражения органов-мишеней на доклинических стадиях представляется одним из перспективных направлений ранней диагностики значимых хронических неинфекционных заболеваний. Несмотря на разнообразие факторов риска при упомянутых нозологиях наиболее обсуждаемыми из них остаются курение и артериальная гипертензия (АГ) [1]. В большинстве своем работы, посвященные визуальным маркерам последствий воздействия табачного дыма и АГ, касаются артериальной жесткости и состояния миокарда. К доказанным и наиболее часто используемым доклиническим признакам поражения миокарда у пациентов без обозначенных сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием факторов риска их развития относятся уже сформированная гипертрофия сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). К одним из рекомендованных методов, позволяющих оценить паттерн сократительной активности миокарда еще на этапе изменения его структуры и негармоничной ориентации волокон, относится спекл-трекинг-эхокардиография (ЭхоКГ). Большинство исследований изменения миокарда при АГ касаются состояния левых отделов сердца, в то время как при обсуждении патологического воздействия курения и особенно при наличии документированной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) авторы публикаций ориентируются на поражение правых желудочка и предсердия [2]. В то же время курение и АГ имеют достаточно много общих точек приложения, и прежде всего это касается эндотелиальной дисфункции, системного воспаления с формированием избыточной сосудистой жесткости и вовлечением в процессы ремоделирования левых отделов сердца. Такие исследования носят единичный характер и затрагивают прежде всего ХОБЛ с выраженными ограничениями воздушного потока [3]. Более того, данные ЭхоКГ в подобных случаях отличаются определенной противоречивостью в силу использования различных методов оценки глобальной сократительной активности миокарда.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке способа диагностики поражения ЛЖ у курильщиков с ранними стадиями ХОБЛ и АГ методом спекл-трекинг-ЭхоКГ с применением новых индексов и возможностью их воспроизведения независимо от производителя ультразвукового сканера и его программного обеспечения.

Материал и методы

Обследовано 99 курильщиков (64 мужчины и 35 женщин) со средним индексом курящего человека 17 пачка/лет. Средний возраст обследованных – 48,8 года. Критериями исключения были сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, системные и онкологические заболевания (в т.ч. в анамнезе). Пациенты были разделены на четыре группы:

1-я группа – условно здоровые без АГ и ХОБЛ (37 человек: 24 мужчины и 13 женщин),

2-я группа – пациенты с АГ (28 человек: 17 мужчин и 11 женщин),

3-я группа – пациенты с ХОБЛ без АГ (18 человек: 14 мужчин и 4 женщины),

4-я группа – пациенты с сочетанием ХОБЛ и АГ (16 человек: 9 мужчин и 7 женщин).

Артериальное давление измерялось согласно ГОСТ 52623.1–2008 «Технология выполнения простой медицинской услуги». Диагноз ХОБЛ устанавливался после спирометрического исследования на аппарате Spirolab III до и после пробы с бронхолитиками (400 мкг салбутамола): отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и функциональной жизненной емкости легких менее 70 %, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 12 % от исходного значения. Во всех случаях проведена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой глобальной и локальной продольной деформации ЛЖ с 17-сегментарным делением методом strain на приборе Vivid E9 GE (США) с секторным датчиком M5S (частота 1,5–4,6 МГц). Для получения максимально достоверных показателей глобальной и локальной деформации ЛЖ все пациенты были обследованы одним специалистом. При оценке результатов продольной деформации ЛЖ использовали методику D. Phelan et al. [4] для расчета относительной деформации в базальных, средних и апикальных сегментах. Показатель относительной региональной деформации вычисляли по методике A. Senapati et al. [5]. Дополнительно оценивали соотношения средних значений деформации базальных к деформации средних сегментов (базально-медиальный паттерн), базальных сегментов к апикальным (базально-апикальный паттерн), средних сегментов к апикальным (медиально-апикальный паттерн). Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа определялась при оценке трансмитрального потока и экскурсии межжелудочковой перегородки.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения признаков осуществляли по критерию Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение во всех наблюдениях отличалось от нормального, для демонстрации характеристик выборки использовали медиану (Me) и межквартильный размах (Q_{25} – Q_{75}). Проверку нулевой гипотезы делали посредством z-критерия Манна–Уитни в случае сравнения двух групп количественных данных, H-критерия Краскела–Уоллиса при сравнении более двух групп количественных данных и критерия χ^2 в случаях качественных признаков при сравнении двух групп. Для сопоставления качественных признаков более чем в трех группах использовали медианный тест – χ^2 . Нулевую гипотезу подтверждали при $p > 0,05$.

Дизайн работы одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этике Тихоокеанского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 20.11.2017 г.), всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

При анализе однородности групп наблюдения не были выявлены статистически значимые различия по половому признаку ($H=5,81$, $p=0,1$). Анализ по возрасту – Ме ($Q_{25}-Q_{75}$) – также подтверждал сопоставимость групп: 1-я – 48,0 (43,0–52,0) года, 2-я – 49,5 (44,5–52,5) года, 3-я – 52,0 (42,0–52,0) года, 4-я – 52,5 (48,0–58,5) года; $\chi^2=1,54$, $p=0,7$.

По данным спирометрии ХОБЛ, диагностированная у 34 человек, характеризовалась начальными нарушениями ограничений воздушного потока (1-я степень) и отсутствием обострений в анамнезе (риск обострений низкий). АГ была выявлена у 44 пациентов: систолическое артериальное давление в среднем равнялось 145,2, диастолическое – 80,9 мм рт. ст. Большая часть упомянутых пациентов знала о наличии у них АГ и эпизодически принимала антигипертензивные препараты.

При ЭхоКГ ни в одном случае не было найдено признаков увеличения камер сердца, гипертрофии миокарда, снижения систолической функции ЛЖ. Однако во всех группах обследованных выявлены лица с признаками диастолической дисфункции ЛЖ

Таблица 1

Частота диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) I типа в группах пациентов

Частота регистрации ДДЛЖ I типа по группам ^a									
1-я (n=37)		2-я (n=28)		3-я (n=18)		4-я (n=16)		Всего	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6	16,0	10	35,7	5	27,7	10	62,5	31	31,3

^a Различия между всеми группами по H-критерию Краскела–Уоллиса статистически значимы.

I типа. Частота регистрации этой дисфункции была минимальной в группе условно здоровых и максимальной в группе курильщиков с ХОБЛ и АГ (табл. 1). В целом у пациентов с ХОБЛ и АГ (2–4-я группы) частота диастолической дисфункции ЛЖ I типа оказалась достоверно выше, чем в 1-й группе: $\chi^2=11,5$, $p=0,009$.

По данным ЭхоКГ значения глобальной продольной деформации ЛЖ были в пределах нормы (более –19%) и не имели достоверных различий между группами. Однако при оценке локальной продольной деформации миокарда ЛЖ по уровням было выявлено достоверно значимое снижение данного показателя по отношению к 1-й группе в базальных сегментах во 2-й и 4-й группах и на медиальном уровне в 4-й группе пациентов. Различий на апикальном уровне не установлено (табл. 2).

С помощью показателя относительной региональной деформации определено снижение локальной продольной деформации миоцитов ЛЖ сердца в базальных сегментах относительно апикального уровня в 4-й группе по сравнению с группой «здоровых курильщиков». Базально-апикальный паттерн в группе курильщиков с ХОБЛ и АГ также был достоверно ниже, чем в 1-й группе, медиально-апикальный паттерн в 4-й группе был достоверно ниже по отношению ко всем остальным пациентам, а базально-медиальный паттерн между группами значимо не различался (табл. 3).

Относительные показатели продольной деформации на всех уровнях были достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ и АГ по отношению к 1-й группе, а относительная деформация базальных сегментов достоверно ниже еще и по отношению 3-й группы к 1-й (табл. 4).

Таблица 2

Сегментарная оценка продольной деформации ЛЖ в группах пациентов

Сегменты	Продольная деформация ЛЖ по группам, %								H ^a	p
	1-я (n=37)		2-я (n=28)		3-я (n=18)		4-я (n=16)			
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅		
Базальные	–18,0	–17,5–14,6	–16,4 ⁶	–17,6–14,6	–17,6	–19,8–14,7	–14,7 ⁶	–17,9–12,2	7,9	0,04
Медиальные	–20,7	–20,7–17,7	–20,0	–20,7–17,7	–19,5	–22,5–19,0	–19,3 ⁶	–21,0–16,7	5,4	0,10
Апикальные	–24,2	–25,3–21,6	–23,4	–25,3–21,6	–23,9	–25,8–22,8	–24,1	–26,4–24,1	1,1	0,80

^a Критерий Краскела–Уоллиса.

⁶ Разница с 1-й группой статистически значима.

Таблица 3

Уровневые паттерны и относительная региональная деформация ЛЖ в группах пациентов

Параметр ^а	Показатели по группам								Н ^б	р
	1-я (n=37)		2-я (n=28)		3-я (n=18)		4-я (n=16)			
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅		
БМП	0,86	0,81–0,91	0,84	0,77–0,90	0,82	0,80–0,89	0,83	0,73–0,88	3,1	0,40
БАП	0,72 ^в	0,65–0,86	0,69	0,60–0,76	0,68	0,61–0,78	0,64	0,51–0,74	5,8	0,10
МАП	0,86 ^в	0,78–0,94	0,80 ^в	0,77–0,94	0,83 ^в	0,76–0,89	0,77	0,71–0,80	8,1	0,04
ОРД	0,51 ^в	0,45–0,57	0,56	0,52–0,60	0,54	0,50–0,60	0,59	0,57–0,68	8,1	0,04

^a БМП – базально-медиальный паттерн, БАП – базально-апикальный паттерн, МАП – медиально-апикальный паттерн, ОРД – относительная региональная деформация.

⁶ Критерий Краскела–Уоллиса.

^b Различия с 4-й группой статистически значимы.

Таблица 4

Относительная продольная деформация по уровням ЛЖ в группах пациентов

Параметр ^a	Показатели по группам								Н ^б	р
	1-я (n=37)		2-я (n=28)		3-я (n=18)		4-я (n=16)			
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅		
БОД	0,41	0,36–0,45	0,38	0,34–0,41	0,37 ^б	0,34–0,42	0,36 ^б	0,30–0,41	8,0	0,04
СОД	0,49	0,47–0,51	0,48	0,47–0,51	0,49	0,47–0,51	0,47 ^б	0,46–0,49	5,1	0,10
АОД	0,62	0,54–0,63	0,67	0,61–0,73	0,65	0,61–0,73	0,71 ^б	0,63–0,81	7,9	0,04

^a БОД – базальная относительная деформация, СОД – средняя относительная деформация, АОД – апикальная относительная деформация.^b Критерий Краскела–Уоллиса.^c Разница с 1-й группой статистически значима.

Обсуждение полученных данных

В отличие от данных предыдущих исследований, посвященных изменениям миокарда у пациентов с ХОБЛ [6], в данной работе не были выявлены признаки гипертрофии ЛЖ и дилатации левого предсердия, что, вероятно, связано с относительно молодым возрастом пациентов и исследованием ранних стадий ХОБЛ и АГ. В то же время диастолическая дисфункция ЛЖ I типа, определенная во всех группах наблюдения, позволяет предположить наличие структурных изменений в миокарде в результате воздействия факторов риска, воспалительной инфильтрации стенки сердца, повреждения мелких сосудов, инициации эндотелиально-мезенхимального перехода с избыточным фиброзом. В связи с тем, что нормативные значения локальной продольной деформации ЛЖ отсутствуют из-за различий программного обеспечения ультразвуковых сканеров, особый интерес вызывают относительные показатели этой деформации. Сохраненная глобальная продольная деформация ЛЖ и нормальные показатели ЭхоКГ, выявленные у всех обследованных, не могут служить доказательством отсутствия поражения миокарда. Об этом свидетельствуют результаты оценки деформации ЛЖ на различных уровнях. Возникает необходимость в детальной оценке сократимости ЛЖ с вниманием к состоянию его базальных сегментов. Сочетание АГ и ХОБЛ даже на ранних стадиях нозологической эволюции способствует нарушению сократительной функции сердца с распространением патологического стрейна от базальных сегментов к медиальным, от уровня с большей выраженностью фиброза к уровню с максимальной представленностью мышечной ткани. Таким образом, процессы клеточной и тканевой гипоксии способствуют ограничению вазодилаторной функции, экспрессии воспалительного ответа и поражению микрососудистого русла, проявляющихся в снижении уровня продольной деформации волокон миокарда ЛЖ [7].

Заключение

В результате настоящего исследования выявлены ранние признаки поражения миокарда ЛЖ у курильщиков, более выраженные при наличии ХОБЛ и АГ. Нормальные показатели стандартной ЭхоКГ, а также нормальные уровни глобальной и локальной продольной

деформации ЛЖ не исключают отсутствия поражения миокарда. Относительные показатели продольной деформации ЛЖ могут считаться более чувствительными их маркерами. Метод стрейн-ЭхоКГ независимо от производителя ультразвукового сканера может быть использован для диагностики ранних поражений миокарда ЛЖ.

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. Богданов Д.Ю., Кондрашова Е.А., Кулакова Н.В., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Мартыненко И.М. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4:45–50. [Bogdanov DY, Kondrashova EA, Kulakova NV, Shestakova NV, Mokshina MV, Martynenko IM. Risk factors' characteristics of cardiovascular diseases in the population of primorsk region residents depending on the status of smoking and age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF). *Pacific Medical Journal*. 2017;4:45–50 (In Russ).]
2. Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J*. 2013;41:784–91.
3. Barberà JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(1):160–4.
4. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442–8.
5. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Paaladinesh KK, Jaber TW, Mazen PC, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2016;102:748–54.
6. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задонченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):379–86. [Lee VV, Timofeeva NY, Zadionchenko VS, Adasheva TV, Vysotskaya NV. Recent aspects of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):379–86 (In Russ).]
7. Voelkel NF, Mizuno S, Bogaard HJ. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: A perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;304(7):L457–65.

УДК 612.821.2-053.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-49-54

Функциональная организация когнитивной деятельности учащихся старшего школьного возраста, обусловленная типом межполушарной асимметрии головного мозга

Е.В. Булычева, О.М. Жданова, И.А. Сетко

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Цель: установить функциональные особенности организации когнитивной деятельности учащихся старшего школьного возраста, обусловленные типом межполушарной асимметрии головного мозга. **Материал и методы.** У 250 учащихся 9–11 классов проведен сравнительный анализ функционального состояния центральной нервной системы методом вариационной хронорефлексографии с помощью компьютерного теста «Кольцо Ландольта», а также методики АСТУР. **Результаты.** Среди обследованных преобладали подростки с левополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга (56 %), число школьников с доминированием правого полушария не превышало 40,4 %, на «равнополушарных» учащихся пришлось 3,6 % наблюдений. У школьников с левополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга выявлен более высокий уровень функциональной подвижности нервной системы, что определяло оптимальный уровень когнитивной работоспособности. **Заключение.** Низкий уровень развития динамических когнитивных функций у учащихся с доминированием правого полушария обуславливает необходимость использования игровых тренажеров в целях развития и совершенствования когнитивных способностей, определяющих уровень академической успеваемости школьников

Ключевые слова: межполушарная асимметрия, функциональное состояние центральной нервной системы, когнитивные функции, умственная работоспособность

Поступила в редакцию 25.12.2020. Получена после доработки 18.02.2021. Принята к печати 28.08.2021

Для цитирования: Булычева Е.В., Жданова О.М., Сетко И.А. Функциональная организация когнитивной деятельности учащихся старшего школьного возраста, обусловленная типом межполушарной асимметрии головного мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:49–54. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-49-54

Для корреспонденции: Булычева Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической медицины ОрГМУ (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6); ORCID: 0000-0002-2915-2046; e-mail: e-sosnina@mail.ru

Functional organization of the cognitive activity of high-school students, defined by the type of interhemispheric brain asymmetry

E.V. Bulycheva, O.M. Zhdanova, I.A. Setko

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Objective: Set functional peculiarities of the organization of cognitive activity of the high-school students caused by the type of interhemispheric asymmetry of the brains. **Methods:** Comparative analysis of central nervous system was conducted among 250 students (9–11 grades) using variational chronoreflexometry, computer test “Landolt ring” and intelligence test. **Results:** Teenagers having left hemisphere type of functional brain asymmetry prevailed (56 %). The number of schoolchildren with the domination of right hemisphere didn't exceed 40.4 %. Equi-hemispheric students made 3.6 %. Higher level of functional mobility of the nervous system was detected among children having left hemisphere type of functional brain asymmetry. It defined the optimal level of cognitive performance. **Conclusions:** Low level of the development of cognitive functions' dynamics among students having right hemisphere domination determines the necessity of training games usage for the purposes of the development and improvement of the cognitive abilities defining the level of academic performance of the students.

Keywords: interhemispheric asymmetry, functional state of the central nervous system, cognitive functions, mental performance

Received 25 December 2020; Revised 18 February 2021; Accepted 28 August 2021

For citation: Bulycheva EV, Zhdanova OM, Setko IA. Functional organization of the cognitive activity of high-school students, defined by the type of interhemispheric brain asymmetry. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:49–54. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-49-54

Corresponding author: Ekaterina V. Bulycheva, MD, PhD, associate professor, Preventative Medicine Department, Orenburg State Medical University (6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2915-2046; e-mail: e-sosnina@mail.ru

Адаптация образовательного процесса к уровню подготовки, потребностям, особенностям когнитивного и психофизиологического развития учащихся – одна из основных составляющих в решении проблем сохранения здоровья школьников и по-

вышения эффективности процесса обучения [1–4]. В настоящее время личностно-ориентированный подход в системе школьного образования реализуется лишь посредством профильного обучения, при этом зачастую и педагоги, и психологи не учитывают

психофизиологические особенности учащихся, что в основном выражается в противоречии между учебными нагрузками и доминированием одного из полушарий головного мозга, определяющим специфику когнитивного функционирования.

Традиционная система школьного образования ориентирована преимущественно на развитие лингвистических, математических и вербально-логических способностей, которые определяются левым полушарием, тогда как школьники с правополушарным типом функциональной асимметрии, характеризующиеся преобладанием зрительно-пространственных способностей, могут испытывать сложности при освоении школьной программы [5–9]. Изучение особенностей функциональной организации когнитивной деятельности учащихся, обусловленных типом межполушарной асимметрии головного мозга, поможет выявить «сильные» и «слабые» составляющие работоспособности при различных типах межполушарной асимметрии и рекомендовать эффективные мероприятия, направленные на развитие когнитивных способностей.

Цель исследования – установить функциональные особенности организации когнитивной деятельности учащихся старшего школьного возраста, обусловленные типом межполушарной асимметрии головного мозга.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование психофизиологических способностей среди учащихся 9–11 классов средней общеобразовательной школы. В работу были включены школьники I–III группы здоровья с нормальным психическим развитием, у которых отсутствовали острые и хронические заболевания центральной нервной системы, давших письменное информированное согласие на медицинское обследование. Критерии исключения: отказ от обследования, острые и хронические заболевания в стадии обострения. После обследования 250 человек, у которых был оценен тип функциональной асимметрии головного мозга, сформировано две группы наблюдения:

1-я группа – учащиеся с доминированием правого полушария головного мозга ($n=101$);

2-я группа – учащиеся с доминированием левого полушария головного мозга ($n=140$).

Девять школьников с отсутствием выраженного доминирования одного из полушарий были исключены из исследования ввиду недостаточного количества наблюдений для формирования отдельной равнозначной группы наблюдения.

Тип функциональной асимметрии головного мозга определяли методом вариационной хронорефлексометрии на аппаратно-программном комплексе «Способ диагностики работоспособности человека» [10], в основу которого заложен принцип регистрации

латентных периодов простой сенсомоторной реакции. Коэффициент межполушарной асимметрии (Кас) рассчитывался по формуле:

$$Kac = (УФВл - УФВп) / (УФВл + УФВп) \times 100 \%,$$

где УФВл – уровень функциональных возможностей при выполнении сенсомоторного теста правой рукой, отражающий активность левого полушария; УФВп – это уровень функциональных возможностей при выполнении сенсомоторного теста левой рукой, который отражает активность правого полушария [11]. Положительное значение коэффициента определяло преобладание активности левого полушария, отрицательное – правого.

Для определения особенностей организации когнитивной деятельности учащихся с доминированием того или иного полушария проведен сравнительный анализ функционального состояния и основных свойств центральной нервной системы, обеспечивающих когнитивное функционирование. С помощью методики «Кольцо Ландольта», реализованной в форме компьютерной программы, по показателям скорости переработки информации, продуктивности, коэффициента выносливости, точности и коэффициента точности, а также амплитуды колебаний продуктивности проведена оценка силы, подвижности и уравновешенности нервных процессов [12]. С учетом доминантности полушарий в реализации различных видов мышления с помощью компьютерного теста АСТУР (для Абитуриентов и Старшеклассников Тест Умственного Развития) определялся уровень сформированности вербально-логического, вербального, логического, аналитического, абстрактного и пространственного мышления [13].

Для оценки достоверности статистических данных, представленных в виде средней арифметической и ее ошибки среднего ($M \pm m$), вычисляли t -критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Компьютерную обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office и Statistica 6.0.

Результаты исследования

Среди 250 обследованных преобладали подростки с левополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга (56 %), число школьников с доминированием правого полушария не превышало 40,4 %, на «равнополушарных» учащихся пришлось 3,6 % наблюдений.

У учащихся с левополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга в сравнении с 1-й группой выявлено достоверное увеличение всех показателей, характеризующих центральную нервную систему: функционального уровня нервной системы – с $2,3 \pm 0,02$ до $2,4 \pm 0,01$ ед., устойчивости нервной реакции – с $1,2 \pm 0,07$ до $1,4 \pm 0,06$ ед., уровня

Таблица 1

Количественные и качественные показатели когнитивной работоспособности учащихся ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Скорость переработки информации, ед.	1,4±0,06	1,6±0,04*
Продуктивность, ед.	309,7±12,56	336,3±8,80*
Коэффициент выносливости, %	2,0±0,05	8,7±0,05
Точность, ед.	0,9±0,01	0,9±0,01
Коэффициент точности, %	-0,2±0,02	2,4±0,02
Амплитуда колебаний продуктивности, ед.	84,1±5,75	103,2±14,53

* Различия с 1-й группой статистически значимы.

Таблица 2

Распределение учащихся в зависимости от уровня развития когнитивных функций

Показатель	Группа	Уровень работоспособности (кол-во наблюдений), %		
		низкий	средний	высокий
Скорость переработки информации	1-я	21,1	78,9	–
	2-я	–	5,6	94,4
Продуктивность	1-я	21,1	78,9	–
	2-я	–	5,6	94,4
Коэффициент выносливости	1-я	27,8	27,8	44,4
	2-я	26,3	31,6	42,1
Точность	1-я	5,3	10,5	84,2
	2-я	–	22,2	77,8
Коэффициент точности	1-я	5,3	21,1	73,7
	2-я	5,6	33,3	61,1
Амплитуда колебаний продуктивности	1-я	10,5	63,2	26,3
	2-я	5,6	61,1	33,3

функциональных возможностей сформированной функциональной системы – с $2,3 \pm 0,07$ до $2,5 \pm 0,06$ ед.

У левополушарных подростков в сравнении с правополушарными была выше скорость переработки информации, а также когнитивная продуктивность (табл. 1). У 94,4% представителей 2-й группы также определена высокая скорость мыслительной деятельности и, соответственно, результативность труда, в то время как число правополушарных подростков с высоким уровнем динамических показателей когнитивной работоспособности составляло лишь 21,1%. В то же время, необходимо отметить, что почти у половины подростков обеих групп выявлен высокий уровень выносливости нервной системы, что, по всей видимости, обуславливало высокую степень точности когнитивной деятельности, отражающей уравнивание нервных процессов у большинства лево- и правополушарных обследуемых (табл. 2).

Принято считать, что левое полушарие специализируется преимущественно на вербально-логических функциях, обрабатывает информацию последовательно, сопоставляя детали, систематизируя, преобразуя, перекодировывая их в речь и письмо [5, 6].

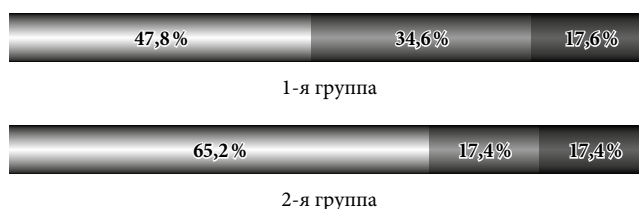


Рис. Распределение учащихся в зависимости от уровня умственной работоспособности.

Так, у левополушарных учащихся уровень развития логического мышления был в 1,4 раза выше, чем свидетельствовало достоверное увеличение соответствующего показателя (табл. 3). Вследствие этого количество левополушарных подростков с низким уровнем сформированности логического и вербального мышления было в 1,4 раза и в 1,9 раза меньше, соответственно, чем учащихся с правополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга (табл. 4).

Интегральная оценка уровня умственной работоспособности обследуемых показала, что число левополушарных учащихся с оптимальной работоспособностью в 1,4 раза превышало количество правополушарных подростков, в то же время число левополушарных

Таблица 3
Уровень развития психофизиологических функций у учащихся ($M \pm m$)

Показатель	Оценка, баллы	
	1-я группа	2-я группа
Уровень общих знаний	13,9±0,7	14,9±0,6
Уровень подвижности мышления	17,9±0,3	18,3±0,2
Уровень вербального мышления	10,7±1,0	11,1±1,3
Уровень логического мышления	4,3±0,5	6,1±1,0*
Уровень абстрактного мышления	12,9±1,4	12,5±1,8
Уровень аналитического мышления	8,5±1,2	9,6±1,3
Уровень пространственного мышления	7,4±0,7	6,3±0,6

* Различия с 1-й группой статистически значимы.

Таблица 4
Распределение учащихся в зависимости от уровня развития психофизиологических способностей

Показатель	Группа	Уровень способностей (кол-во наблюдений), %		
		низкий	средний	высокий
Уровень общих знаний	1-я	5,0	50,0	45,0
	2-я	–	42,9	57,1
Уровень вербального мышления	1-я	40,0	25,0	35,0
	2-я	21,4	35,7	42,9
Уровень логического мышления	1-я	40,0	50,0	10,0
	2-я	28,6	42,9	28,5
Уровень абстрактного мышления	1-я	45,0	55,0	–
	2-я	57,1	42,9	–
Уровень аналитического мышления	1-я	35,0	25,0	40,0
	2-я	28,6	14,3	57,1
Уровень пространственного мышления	1-я	7,1	42,9	50,0
	2-я	20,0	40,0	40,0

учащихся со сниженной работоспособностью, напротив, было меньше правополушарных подростков в 2 раза (рис.).

Обсуждение полученных данных

В период систематического школьного обучения учебная нагрузка приходится преимущественно на левое полушарие головного мозга, между тем учащиеся с доминированием правого полушария в силу психофизиологических особенностей могут испытывать некоторые затруднения в учебной деятельности [5–9]. Известно, что направленность и специфику когнитивных способностей, необходимых школьникам для успешного освоения учебной программы, определяет преобладание активности правого или левого полушария, при этом состояние когнитивных функций и возможность их реализации обеспечиваются функциональным состоянием центральной нервной системы [5–7, 14]. Так, у подростков с левополушарным типом асимметрии головного мозга показатели функционального состояния центральной нервной

системы были в 1,2 раза выше, чем у «правополушарных ровесников», что, вероятно, обеспечивалось более высоким уровнем функциональной подвижности нервной системы. Об этом свидетельствуют данные о высокой скорости переработки информации, определявшей результативность когнитивной деятельности у 94,4 % левополушарных обследуемых. В свою очередь, у правополушарных подростков функциональная подвижность нервной системы была снижена, о чем свидетельствовали низкая скорость переработки информации и продуктивности труда у каждого четвертого обследуемого с правополушарным типом функциональной асимметрии. При этом учащиеся обеих групп на нашем материале демонстрировали высокий уровень выносливости и уравновешенности нервной системы, обеспечивающий достаточную концентрацию внимания и его устойчивость.

Данные литературы свидетельствуют о том, что степень подвижности нервной системы определяет уровень сформированности различных функций интеллекта, а также уровень когнитивной работоспособности в целом. Согласно Т.А. Ратановой (2010), чем выше

скорость распространения импульсов по нейронным комплексам коры, тем выше степень сформированности различных когнитивных функций и, соответственно, выше уровень когнитивного функционирования. Установлено, что у левополушарных учащихся с высокой функциональной подвижностью нервной системы степень развития вербально-логического мышления, характеризующего способность к логическим рассуждениям, умение оперировать понятиями, научными терминами и абстрактными конструкциями, была в 1,4 раза выше, чем у правополушарных. На этом фоне число левополушарных школьников с оптимальной когнитивной работоспособностью составляло 65,2 %, что в 1,4 раза превышало количество правополушарных подростков (47,8 %) [15].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что учащиеся с левополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга эффективнее справляются с решением сложных логических задач в динамическом режиме, тогда как учащиеся с доминированием правого полушария в условиях дефицита времени испытывают трудности, что в последующем может стать причиной их академической неуспеваемости. В связи с этим, начиная с 14–15-летнего возраста (период к которому заканчивается формирование функциональной специализации полушарий головного мозга) у школьников с правополушарным типом функциональной асимметрии необходимо развивать динамические когнитивные функции. В настоящее время эффективным инструментом, направленным на развитие и повышение скорости мыслительной деятельности, внимания, памяти и других психофизиологических функций, считаются когнитивные тренировки в форме мини-игр – тренажеров для мозга, реализуемые в сети интернет на онлайн-платформах BrainApps, Wikium, Lumosity и т.д. Для развития каждой из когнитивных функций предлагается ряд тестов и задач на счет, на запоминание слов, исключение лишнего, классификации и т.д. Так, одним из широко используемых тренажеров стала задача Д.Р. Струпа (1935), которая заключается в названии цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова (например, слово «зеленый» написано красным цветом). Тест используется для определения гибкости когнитивного мышления и помимо скорости реакции позволяет развить устойчивость, концентрацию внимания и память. Также широко известна таблица «Шulte», представляющая собой матрицу, состоящую из 25 клеток, заполненных цифрами от 1 до 25. Задача состоит в том, чтобы как можно быстрее найти цифры в прямой или обратной последовательности. Это обеспечивает развитие восприятия, скорости мышления, концентрации и устойчивости внимания, а также памяти. Для самоконтроля когнитивного развития по окончании каждой мини-игры автоматически рассчитывается результат в баллах, и строится график динамики результатов во времени. Подобные игры-тренажеры, представленные в известных

интернет-магазинах приложений Google Play, Apple Store и Microsoft Store, могут запускаться на всех мобильных и стационарных платформах, что определяет возможность их применения в общеобразовательных учреждениях, в том числе на уроках в период физкультпауз, как в целях когнитивного развития, так и для профилактики утомления и повышения умственной работоспособности (при условии обязательного выполнения гимнастики для глаз). Применение игр-тренажеров возможно и в свободное от занятий время для учащихся среднего и старшего возраста в середине учебного дня после вторых–четвертых уроков, в период нарастающего утомления.

Заключение

У школьников с левополушарным типом функциональной асимметрии головного мозга по сравнению с правополушарными учащимися выявлен более высокий уровень функциональной подвижности нервной системы. Низкий уровень развития динамических когнитивных функций у учащихся с доминированием правого полушария обуславливает необходимость использования игр-тренажеров в целях развития и совершенствования когнитивных способностей, определяющих уровень академической успеваемости.

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. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Надеждин Д.С. Возрастно-половые особенности психофизиологического развития школьников. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(6):367–73. [Kuchma VR, Sukhareva LM, Nadezhdin DS. Age-gender features of the psychophysiological development of schoolchildren. *Russian Pediatric Journal*. 19(6):367–73 (In Russ).]
2. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Маслова О.И. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(5):6–12. [Namazova-Baranova LS., Karkashadze GA, Maslova OI. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatricskaya Farmakologiya*. 2011;8(5):6–12 (In Russ).]
3. Маслова О.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Мамедъяров А.М., Лазарев М.Л. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):72–8. [Maslova OI, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Mamed'jarov AM, Lazarev ML. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. *Pediatricskaya Farmakologiya*. 2012;9(6):72–8 (In Russ).]
4. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Надеждин Д.С., Сахаров В.Г. Сравнительный анализ психофизиологического развития подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2015;18(2):23–7. [Kuchma VR, Sukhareva LM, Nadezhdin DS, Sakharov VG. Comparative analysis of the psychophysiological development of adolescents. *Russian Pediatric Journal*. 2015;18(2):23–7 (In Russ).]
5. Жаворонкова Л.А. *Нейрофизиология: межполушарная асимметрия мозга человека (правши-левши)*. М.: Юрайт, 2019.

- [Zhavoronkova LA. *Neurophysiology: Interhemispheric asymmetry of the human brain (right-handed–left-handed)*. Moscow: Yurayt Publishing House; 2019 (In Russ).]
6. Игнатова Ю.П., Макарова И.И., Зенина О.Ю., Аксенова А.В. Современные аспекты изучения функциональной межполушарной асимметрии мозга (обзор литературы). *Экология человека*. 2016;9:30–9. [Ignatova JP, Makarova II, Zenina OJ, Aksenova AV. Current aspects of functional hemispheric asymmetry studying (literature review). *Human Ecology*. 2016;9:30–9 (In Russ).]
7. Блинова Н.Г., Лурье С.Б., Васина Е.В. Психофизиологическое развитие учащихся в условиях профильного обучения. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2011;1:136–40. [Blinova NG, Lure SB, Vasina EV. Psychophysiological development of pupils in conditions of profile training. *Bulletin of the Kemerovo State University*. 2011;1:136–40 (In Russ).]
8. Попова Е.В. Волокитина Т.В. Особенности развития структуры интеллекта школьников 11–18 лет. *Вестник Северного федерального университета. Серия: естественные науки*. 2012;1:77–86. [Popova EV, Volokitina TV. Features of intellect structure development in schoolchildren aged 11–18 years. *Arctic Environmental Research*. 2012;1:77–86 (In Russ).]
9. Безруких М.М., Логинова Е.С., Парцалис Е.М. Комплексная диагностика индивидуальных нарушений когнитивного развития и их коррекция. *Физиология человека*. 2015;41(4):18–30. [Bezrukih MM, Loginova ES, Parcalis EM. Comprehensive diagnosis of individual disorders of cognitive development and their correction. *Human Physiology*. 2015;41(4):18–30 (In Russ).]
10. Мороз М.П. *Экспресс-диагностика функционального состояния и работоспособности человека: методическое руководство*. М., 2003. [Moroz MP. *Express diagnostics of a person's functional state and working capacity: Methodical Guide*. Moscow; 2003 (In Russ).]
11. Олада Э.Я., Китаев А.В., Савченко А.А., Мязишев Е.В., Пропой Г.С. *Способ определения степени межполушарной асимметрии мозга*. Патент РФ, 2005. [Olada EYa, Kitaev AV, Savchenko AA, Myakishev EV, Propoy GS. *Method for determining the degree of interhemispheric asymmetry of the brain*. Patent RF; 2005 (In Russ).]
12. Сысоев В.Н. *Тест Э. Ландольта. Диагностика работоспособности*. СПб., 2000. [Sysoev VN. *Test E. Landolt. Health diagnostics*. Saint Petersburg; 2000 (In Russ).]
13. Гуревич К.М., Аким М.К., Борисова Е.М., Логинова Г.П., Раевский А.М., Ференс Н.А. Тест АСТУР. *Психологическая наука и образование*. 1996;1(1):105–6. [Gurevich KM, Akim MK, Borisova EM, Loginova GP, Raevsky AM, Ferens NA. Test ASTUR. *Psichologicheskaja Nauka i Obrazovanie*. 1996;1(1):105–6 (In Russ).]
14. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В. *Адаптационная медицина детей и подростков*. Оренбург: ОрГМУ, 2018. [Setko NP, Setko AG, Bulychева EV. *Adaptive medicine for children and adolescents*. Orenburg: OrSMU; 2018 (In Russ).]
15. Ратанова Т.А. Взаимосвязь показателей интеллекта и когнитивной дифференцированности в зависимости от специализации обучения студентов. *Психология интеллекта и творчества. Традиции и инновации: материалы научной конференции, посвященной памяти Я.А. Пономарева и В.Н. Дружинина*. М., 2010:162–70. [Ratanova TA. The relationship between the indicators of intelligence and cognitive differentiation, depending on the specialization of training students. *Psychology of intelligence and creativity. Traditions and innovations: Proceedings of a scientific conference*. Moscow; 2010:162–70 (In Russ).]

УДК 618.3-06:618.172-085.256.52-085.814.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-55-58

Течение I триместра беременности у женщин с первичной олигоменореей после прегравидарной подготовки с использованием гестагенов и иглорефлексотерапии

И.Н. Салко, Д.С. Лысяк, Т.С. Быстрицкая

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Цель – оценить эффективность прегравидарной подготовки с применением аналогов прогестерона и иглорефлексотерапии у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе. **Материал и методы.** 50 беременных женщин с первичной олигоменореей, получивших прегравидарную подготовку с применением препаратов фолиевой кислоты и йода, в 25 случаях (основная группа) прегравидарная подготовка также включала трехмесячный прием дидрогестерона и иглорефлексотерапию. **Результаты.** Общее количество осложнений в I триместре беременности у женщин, получивших дидрогестерон и иглорефлексотерапию, было значительно меньше (16 %), чем в контроле (64 %), а угроза самопроизвольного аборта диагностировалась в семь раз реже (4 %). Применение дидрогестерона и иглорефлексотерапии на прегравидарном этапе у женщин с первичной олигоменореей не оказывала влияния на показатели перинатального скрининга. **Заключение.** Применение дидрогестерона в течение трех месяцев и курсы иглорефлексотерапии у женщин с первичной олигоменореей на этапе прегравидарной подготовки снижают частоту осложнений I триместра беременности в четыре раза, а угрожающего аборта – в семь раз.

Ключевые слова: первичная олигоменорея, прегравидарная подготовка, дидрогестерон, иглорефлексотерапия

Поступила в редакцию 12.04.2021. Получена после доработки 14.05.2021. Принята к печати 29.08.2021

Для цитирования: Салко И.Н., Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С. Течение I триместра беременности у женщин с первичной олигоменореей после прегравидарной подготовки с использованием гестагенов и иглорефлексотерапии.

Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:55–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-55-58

Для корреспонденции: Салко Ирина Николаевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Амурской государственной медицинской академии (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95); ORCID: 0000-0002-5479-0023; e-mail: irasalko92@mail.ru

The course of the first trimester of pregnancy in women with a primary oligomenorrhea after preconception care using progestogens and acupuncture

I.N. Salko, D.S. Lysyak, T.S. Bystritskaya

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

Objective: To estimate the effectiveness of preconception care using progesterone analog and acupuncture among women having primary oligomenorrhea in medical history. **Methods:** 50 pregnant women having primary oligomenorrhea having got preconception care using folic acid and iodine. In 25 cases (main group) preconception care also included 3 months of applying dydrogesterone and acupuncture. **Results:** The total number of side effects during the first trimester of pregnancy among women having taken dydrogesterone and acupuncture was sufficiently less (16 %), then in control group (64 %). The danger of spontaneous abortion was diagnosed 7 times more rarely (4 %). Dydrogesterone and acupuncture usage during preconception care stage among women having primary oligomenorrhea didn't have any influence on prenatal screening indexes. **Conclusions:** 3 months of dydrogesterone usage and the course of acupuncture among women having primary oligomenorrhea on the stage of preconception care decreased the frequency of side effects by 4 times during the first trimester of the pregnancy, spontaneous abortion – by 7 times.

Keywords: primary oligomenorrhea, preconception care, dydrogesterone, acupuncture

Received 12 April 2021; Revised 14 May 2021; Accepted 29 August 2021

For citation: Salko IN, Lysyak DS, Bystritskaya TS. The course of the first trimester of pregnancy in women with a primary oligomenorrhea after preconception care using progestogens and acupuncture. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:55–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-55-58

Corresponding author: Irina N. Salko, MD, post-graduate student, Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St., Blagoveshchensk, 675006, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5479-0023; e-mail: irasalko92@mail.ru

Среди всех гинекологических заболеваний у девочек-подростков нарушения менструальной функции занимают первое место [1, 2]. Чаще всего в подростковом возрасте диагностируется олигоменорея. При отсутствии необходимого лечения первичная олигоменорея

может сохраняться в репродуктивном периоде, что часто приводит к нарушению репродуктивной функции, осложнениям беременности и родов [3, 4]. У женщин с первичной олигоменореей отмечается недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла.

Снижение синтеза прогестерона при лютеиновой недостаточности – одна из причин секреторных нарушений в эндометрии и привычного невынашивания беременности, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией [5, 6]. В лютеиновую фазу овариального цикла под воздействием половых гормонов, в первую очередь прогестерона, на фоне достаточного эстрогенного влияния в эндометрии происходят секреторные преобразования. Гормональные расстройства при первичной олигоменорее способствуют нарушению циклических изменений эндометрия в фазах пролиферации и секреции [7–9]. Снижение секреторной активности эндометрия сопровождается нарушениями процесса имплантации бластоцисты. Пациентки с недостаточностью лютеиновой фазы, таким образом, формируют группу риска по снижению фертильности и осложнениям беременности [10, 11].

Женщины с нарушениями менструального цикла более чем в два раза чаще подвержены осложнениям после самопроизвольного прерывания беременности: кровотечение, субинволюция матки, эндометрит, гематометра [12, 13]. В связи с частыми гестационными осложнениями у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе необходима прегравидарная подготовка на этапе планирования беременности. Применение витаминно-минеральных комплексов, включающих фолаты и йод, в период зачатия снижает частоту тошноты и рвоты и угрожающего выкидыша в I триместре. Своевременная диагностика беременности обеспечивает оптимальное ведение ее на ранних сроках, выявление факторов риска осложнений гестации и их профилактику [13, 14]. Для улучшения эффективности прегравидарной подготовки и уменьшения рисков осложнений беременности допустимо применение различных методик. Так, иглорефлексотерапия у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе способствует улучшению гемодинамики и имплантационной способности эндометрия [15].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность прегравидарной подготовки с применением аналогов прогестерона и иглорефлексотерапии у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 25 женщин с беременностью раннего срока и первичной олигоменореей в анамнезе, которым выполнялась общепринятая прегравидарная подготовка с применением препаратов фолиевой кислоты и йода (контрольная группа). Основную группу составили 25 беременных в I триместре гестации, также имевших в анамнезе первичную олигоменорею, у которых прегравидарная подготовка, кроме вышеописанной, включала прием дидрогестерона в дозе 10 мг в сутки в течение трех месяцев и иглорефлексотерапию. Последняя состояла из пяти ежедневных сеансов с 4-го дня менструального

цикла и еще пяти сеансов – после овуляции. Проводилась корпоральная процедура с использованием основных акупунктурных точек: BL-23 (Шэнь-шу), CV-7 (Инъ-цзяо), SP-6 (Сань-инь-цзяо), CV-4 (Гуань-юань), LI-4 (Хэ-гу), SP-10 (Сюэ-хай), ST-36 (Цзу-сань-ли), BL-31 (Шан-ляо), CV-2 (Цюй-гу), LI-4 (Хэ-гу), K-6 (Чжао-хай) и их сочетаний в различных комбинациях.

Исследование выполнено согласно «Правилам клинической практики в Российской Федерации», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом АГМА. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в научном исследовании. Базовое обследование проводилось соответственно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденному приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н (в редакции приказа Минздрава России от 11.06.2015 № 333н). Лабораторные методы исследования включали клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, микроскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из половых органов, цитологическое исследование мазков. Сонография выполнялась при сроке беременности 12–14 недель аппаратом Voluson 730 Expert с доплерометрической приставкой (General Electric, США).

Математическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 2007. Данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm s$). Для анализа различий применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Разницу между относительными величинами оценивали при помощи точного двунаправленного критерия Фишера. Различия оценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст обследуемых в основной группе равнялся $27,5 \pm 3,9$, в контрольной – $26,8 \pm 3,6$ года ($p > 0,05$). Индекс массы тела у представителей обеих групп также значимо не различался и в среднем находился на уровне $23,6 \text{ кг/м}^2$. Установлено увеличение продолжительности менструального цикла по сравнению со средним популяционным. У женщин основной группы менструальный цикл до беременности длился $43,8 \pm 3,5$ дня, что статистически значимо не отличалось от контроля – $47,9 \pm 8,1$ дня. Возраст менархе ($12,6 \pm 1,1$ и $13,2 \pm 1,3$ года) и длительность менструаций ($4,9 \pm 0,7$ и $5,1 \pm 1,2$ дня) в основной и контрольной группах, соответственно, достоверно не различались. Предменструальный синдром также встречался одинаково часто – по 8 % наблюдений в каждой группе.

Из экстрагенитальных заболеваний у обследуемых чаще всего (12 и 16 % случаев) диагностировались миопия, пролапс митрального клапана и варикозное расширение вен нижних конечностей. Реже (по 8 %

случаев) выявлялись хронический тубулоинтерстициальный нефрит и хронический поверхностный гастрит. Инфекции, вызванные вирусами герпеса и цитомегаловирусом, зарегистрированы в 4 и 12 % наблюдений. Гинекологические заболевания в анамнезе также встречались с одинаковой частотой – 24 и 20 % в основной и контрольной группах, соответственно. Здесь чаще диагностировались псевдоэрозии и эктропионы шейки матки (16 и 12 % наблюдений) и полипы тела матки (по 8 % в каждой группе). У восьми женщин в каждой группе (по 16 %) предыдущие беременности закончились родами, из них по три были родоразрешены с помощью кесарева сечения. У пяти человек (10 %) предыдущие беременности завершились самопроизвольными абортами на ранних сроках гестации, и три женщины (6 %) прервали беременность по собственному желанию.

Общее количество осложнений I триместра беременности у женщин, получивших дидрогестерон и иглорефлексотерапию на этапе прегравидарной подготовки, оказалось в четыре раза меньше, чем в контрольной группе (16 и 64 %, $p < 0,05$). Угрожающий самопроизвольный аборт диагностирован у одной беременной в основной группе, и у семи женщин, которые принимали только фолиевую кислоту и препараты йода. Рвота беременных легкой и умеренной степени у женщин основной группы встречалась в три раза реже (три случая против девяти).

По результатам биохимического скрининга в сроке беременности 11–14 недель бета-хорионический гонадотропин и ассоциированный с беременностью плазменный протеин А у представителей обеих групп находились в пределах референсных значений, что свидетельствовало о низком риске хромосомной патологии. Ультразвуковое исследование плода в том же сроке продемонстрировало, что копчико-теменной размер, толщина воротникового пространства и бипариетальное расстояние соответствовали сроку беременности и статистически значимо в группах не различались (табл.).

Обсуждение полученных данных

У беременных обеих групп соматические и гинекологические заболевания встречались с одинаковой частотой. В момент обследования все женщины находились в равных условиях, т.е. особенности их анамнеза не могли оказать существенного влияния на частоту осложнений настоящей гестации.

Нарушение синтеза прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла сопровождается снижением секреторной активности эндометрия и служит одной из причин самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности. В нашем исследовании у женщин, получивших дидрогестерон и иглорефлексотерапию в качестве прегравидарной подготовки, угрожающий аборт диагностировался значительно реже, чем в контрольной

Таблица

Результаты перинатального скрининга беременных ($M \pm s$)

Показатель*		Основная группа	Контроль
Биохимический	ХГТ, МЕ/л	47,3 $\pm$ 3,6	44,5 $\pm$ 8,6
	РАРР-А, МЕ/л	2,7 $\pm$ 1,5	4,0 $\pm$ 1,6
Ультразвуковой	КТР, мм	59,8 $\pm$ 8,8	60,1 $\pm$ 8,2
	ТВП, мм	1,7 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,4
	БР, мм	22,3 $\pm$ 2,2	22,3 $\pm$ 2,3

* ХГТ – бета-хорионический гонадотропин, РАРР-А (pregnancy-associated plasma protein A) – ассоциированный с беременностью плазменный протеин А, КТР – копчико-теменной размер, ТВП – толщина воротникового пространства, БР – бипариетальный размер.

группе. Эффективность гестагенов при планировании и во время беременности подтверждена и другими авторами [5, 7], опыт же применения иглорефлексотерапии при прегравидарной подготовке в мировой литературе освещен недостаточно. В нашем исследовании иглорефлексотерапия могла усиливать эффект гестагенов за счет улучшения микроциркуляции в эндометрии и яичниках. На ее эффективность в улучшении перинатальных исходов указывают и некоторые литературные источники [6].

Результаты биохимического скрининга при сроке беременности 11–14 недель показали, что уровни хорионического гонадотропина и плазменного протеина А у женщин обеих групп были в пределах нормы. Как известно, фолаты необходимы для оптимального роста и развития эмбриона, а также для профилактики дефектов формирования нервной трубки [15]. Возможно, эти результаты были получены вследствие использования фолиевой кислоты, которая снижает риск хромосомных аномалий. Результаты первого скринингового ультразвукового исследования плода также находились в пределах нормы у женщин обеих групп.

Заключение

Таким образом, применение дидрогестерона с 14-го по 25-й день менструального цикла в дозе 10 мг/сутки в течение трех месяцев и курсы иглорефлексотерапии у женщин с первичной олигоменореей на этапе прегравидарной подготовки снижают частоту осложнений I триместра беременности в четыре раза, а угрожающего аборта – в семь раз. В целом, влияние иглорефлексотерапии, как одного из методов прегравидарной подготовки, на частоту осложнений беременности и родов у женщин с первичной олигоменореей требует дальнейшего изучения.

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

Источник финансирования: исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых 2018 г. (МД–4758.2018.7).

Литература / References

1. Уварова Е.В., Тарусин Д.И., Кучма В.Р. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья детей и подростков. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2018;2:45–62. [Uvarova EV, Tarusin DI, Kuchma VR. Prevention of reproductive disorders in children and adolescents. *Questions of School and University Medicine and Health*. 2018;2:45–62 (In Russ).]
2. Белая Ю.М., Балан В.Е. Опыт применения витаминно-минерального комплекса «Цикловита» при лечении менструального цикла. *Гинекология*. 2017;19(6):16–8. [Belaya YM, Balan VE. Experience in the application of Ciklovita vitamin-mineral complex in the treatment of menstrual irregularities. *Gynecology*. 2017;19 (6):16–8 (In Russ).]
3. Лозинская Д.Б., Балацкий А.Б., Ларина Е.Б. Роль системы урокиназного активатора плазминогена в развитии плаценты и патогенезе плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(3):61–7. [Lozinskaya DB, Balatsky AB, Larina EB. The role of the urokinase plasminogen activator system in the development of the placenta and the pathogenesis of placental insufficiency. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(3):61–67 (In Russ).]
4. Зиганшина М.М., Абдурахманова Н.Ф., Павлович С.В., Гвоздева А.Д., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Гликом эндометрия в менструальном цикле и рецептивность эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2017;12:17–24. [Ziganshina MM, Abdurakhmanova NF, Pavlovich SV, Gvozdeva AD, Bovin NV, Sukhikh GT. Glick of the endometrium in the menstrual cycle and endometrial receptivity. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;12:17–24 (In Russ).]
5. Ипастова И.Д., Дьяконов С.А. О прегравидарной подготовке и ведении беременности ранних сроков. *StatusPraesens: гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;4:88–96. [Ipastova ID, Dyakonov SA. About pregravid preparation and early pregnancy management. *StatusPraesens: Gynecology, Obstetrics, Barren Marriage*. 2019;4:88–96 (In Russ).]
6. Priebe, T, Stumpf SH, Zalunardo R. Can a science-based definition of acupuncture improve clinical outcomes. *J Integr Med*. 2017;15(3):165–71.
7. Быстрицкая Т.С., Лысяк Д.С., Стокоз К.Ю. Репродуктивная функция у женщин с первичной олигоменореей в пубертатном периоде. *Амурский медицинский журнал*. 2016;1:70–3. [Bystritskaya TS, Lysyak DS, Stokoz KYu. Reproductive function in women with primary oligomenorrhea in puberty. *Amurskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2016;1:70–3 (In Russ).]
8. Никулина Е.Н., Елгина С.И. Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;4(5):22–31. [Nikulina EN, Elgina SI. Features of the reproductive health of adolescent girls born prematurely. *Reproductive Health of Children and Adolescents*. 2017;4(5):22–31 (In Russ).]
9. Jazani AM, Hamdi K, Tansaz M, Nazemiyeh H, Bazagrani HS, Fazljou SMB6 Azgomi RND. Herbal medicine for oligomenorrhea and amenorrhea: A systematic review of ancient and conventional medicine. *BioMed Res Int*. 2018. doi: 10.1155/2018/3052768
10. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Цывыян П.Б. Молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, рожденных с низким весом. *Уральский медицинский журнал*. 2017;9:128–37. [Melkozerova OA, Bashmakova NV, Tretyakova TB, Tsyvyan PB. Molecular genetic and epigenetic mechanisms of endometrial receptivity impairment in patients with reproductive failure, born with low birth weight. *Ural Medical Journal*. 2017;9:128–37 (In Russ).]
11. Шурпьяк С.А., Пирогова В.И. Спорадическое и привычное невынашивание – современные и деловые подходы к диагностике и лечению. *Здоровье женщины*. 2017;10:122–7. [Shurpyak SA, Pirogova VI. Sporadic and recurrent miscarriage are modern and business-like approaches to diagnosis and treatment. *Woman's Health*. 2017;10:122–7 (In Russ).]
12. Макачук О.М., Дзьомбак В.Б. Характеристика репродуктивного потенциала у женщин с нарушением становления менструальной функции в пубертате, методы профилактики и коррекции. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017;7(4):522–9. [Makarchuk OM, Dzombak VB. Characteristics of the reproductive potential in women with menstrual dysfunction in puberty, methods of prevention and correction. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017;7(4):522–9 (In Russ).]
13. Кривчик Г.А., Кравченко Е.Н., Кукулина Л.В., Коломбет Е.В. Прегравидарная подготовка женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода. *Мать и дитя*. 2020;2:26–31. [Krivchik GA, Kravchenko EN, Kuklina LV, Kolombet EV. Pregravid preparation of women after late induced abortion with congenital malformations of the fetus. *Mother and Child*. 2020;2:26–31 (In Russ).]
14. Пустовина О.А. Прегравидарная подготовка. *Медицинский совет*. 2017;13:64–70. [Pustovina OA. Pregravid preparation. *Medical Council*. 2017;13:64–70 (In Russ).]
15. Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С. Эффективность иглорефлексотерапии при планировании беременности у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(3):29–34. [Stokoz KYu, Lysyak DS, Bystritskaya TS. The effectiveness of acupuncture in planning pregnancy in women with a history of primary oligomenorrhea. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3):29–34 (In Russ).]

УДК 616.379-008.64-092.9-085.322

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-59-62

Биохимические маркеры влияния сока шикши черной (*Empetrum nigrum*) на течение аллоксанового диабета

Н.В. Плаксен, Л.В. Устинова, С.Г. Пономарчук, Л.Н. Логунова, О.Н. Ли, Е.А. Мотлукх

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель – анализ фармакотерапевтической эффективности сока шикши черной при сахарном диабете (СД) в эксперименте.**Материал и методы.** Использовали химическую модель СД с однократным введением раствора аллоксана (100 мг/кг) на крысах линии Вистар массой 280–320 г. Опытные группы животных получали сок шикши черной и стандартный сосудокрепляющий препарат рутин (бигликозид кверцетина). Определяли уровни глюкозы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, оценивали состояние перекисного окисления липидов (по малоновому диальдегиду) и индекс антирадикальной активности без нагрузки и при глюкозо-толерантном тесте. **Результаты.** Установлено гипогликемическое, антиоксидантное и панкреозащитное действие сока шикши черной. **Заключение.** Полученные данные позволяют рекомендовать дальнейшее изучение антидиабетического потенциала шикши черной с перспективой использования для предотвращения сосудистых изменений при СД 2-го типа.**Ключевые слова:** сахарный диабет, эксперимент, *Empetrum nigrum*, перекисное окисление липидов, антирадикальная активность

Поступила в редакцию 18.07.2021. Получена после доработки 19.08.2021. Принята к печати 03.09.2021

Для цитирования: Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Пономарчук С.Г., Логунова Л.Н., Ли О.Н., Мотлукх Е.А. Биохимические маркеры влияния сока шикши черной (*Empetrum nigrum*) на течение аллоксанового диабета. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:59–62. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-59-62**Для корреспонденции:** Плаксен Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармации ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-6885-004X; e-mail: natalya.plaksen@mail.ru

Biochemical markers influence of black shiksha juice (*Empetrum nigrum*) on the process of alloxan diabetes

N.V. Plaksen, L.V. Ustinova, S.G. Ponomarchuk, L.N. Logunova, O.N. Li, E.A. Motlukh

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The analysis of the pharmacotherapeutic effectiveness of *Empetrum nigrum* juice in case of diabetes mellitus (DM) in the experiment. **Methods:** DM chemical model applying single alloxan injection (100 mg/kg) was used for rats of Vistar line weighing 280–320 grams. Experimental animal groups got *Empetrum nigrum* juice and standard antidiabetic drug – rutin (quercetin biglycoside). The level of glucose in blood serum and alanine aminotransferase in blood serum was measured. The state of lipids peroxidation (by malonic dialdehyde) and antiradical activity index off-load and applying glucose-tolerance test was estimated. **Results:** Hypoglycemic, antioxidant and pancreas-protective effect of *Empetrum nigrum* juice was defined. **Conclusions:** Received data allows recommending further antidiabetic potential of *Empetrum nigrum* with the perspective of using it in the therapy of diabetes mellitus of the second type.**Keywords:** diabetes mellitus, experiment, *Empetrum nigrum*, lipid peroxidation, antiradical activity

Received 18 July 2021; Revised 18 August 2021; Accepted 3 September 2021

For citation: Plaksen NV, Ustinova LV, Ponomarchuk SG, Logunova LN, Li ON, Motlukh EA. Biochemical markers influence of black shiksha juice (*Empetrum nigrum*) on the process of alloxan diabetes. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:59–62. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-59-62**Corresponding author:** Natalya V. Plaksen, MD, PHD, associate professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-6885-004X; e-mail: natalya.plaksen@mail.ru

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире наблюдается постоянный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД). В экономически развитых странах количество вновь диагностированных случаев данной нозологии составляет от 6 до 10 % по отношению к общему числу больных, то есть удвоение популяции происходит каждые 10–15 лет, это становится не только медицинской, но и социальной проблемой [1]. В отличие от СД 1-го типа СД 2-го типа характеризуется медленным развитием

патологического процесса, что открывает возможности для его эффективной профилактики. Прием растительных лекарственных средств, содержащих ряд биологически активных веществ, позволяет предотвратить метаболический синдром и развитие СД 2-го типа [2–4].

На кафедре фармации ТГМУ ведутся исследования фармакологических свойств шикши черной (*Empetrum nigrum*) из семейства Вересковых, произрастающей на территориях Камчатского края, Сахалинской

и Магаданской областей. Ранее было показано регулирующее влияние сока из плодов шикши на метаболизм минеральных веществ [5]. Положительная динамика кальций-фосфорного обмена на фоне приема продуктов переработки плодов упомянутого растения позволяет рассматривать их в качестве профилактических средств при остеопорозе. Одна из причин остеопороза – эндокринные нарушения, в том числе СД [6]. Для изучения этого заболевания в эксперименте разработана его химическая модель с использованием аллоксана, избирательно воздействующего на β -клетки островков поджелудочной железы [1].

Целью настоящей работы стал анализ фармакотерапевтической эффективности сока шикши черной при СД в эксперименте.

Материал и методы

Лабораторные крысы линии Вистар массой 280–320 г содержались в виварии Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, где получали стандартное питание в виде комбикорма «Дельта Фидс». Исследование было спланировано в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 «Правила лабораторной практики в Российской Федерации» и директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). Дизайн исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае (протокол № 1 от 20.10.2020). СД моделировали путем однократной внутрибрюшинной инъекции свежеприготовленного раствора аллоксана (Индия) в дозе 100 мг/кг через 20 дней от начала эксперимента. Гипергликемию у животных вызывали введением 20 % раствора глюкозы (2,5 г/кг) внутрь через зонд за 45 минут до забора крови через 7 дней после моделирования заболевания [7].

Крысы были разделены на четыре группы по девять особей в каждой:

- 1-я группа – биологический контроль: интактные животные на стандартном режиме питания;
- 2-я группа – контроль: животные с моделью СД, которым в течение эксперимента вводили через зонд воду в объеме, эквивалентном объему сока шикши черной;
- 3-я группа: животные с моделью СД, которым вводили сок плодов шикши через зонд в экспериментально-терапевтической дозе (2 мл на 200 г массы тела) на протяжении всего эксперимента;
- 4-я группа: животные с моделью СД, которым дважды в день давали биофлавоноид рутин (бигликозид кверцетина) на эмульгаторе Tween-80 через зонд в дозе 100 мг/кг в сутки в течение всего эксперимента.

Крыс выводили из опыта под эфирным наркозом на 27-й день эксперимента. В сыворотке крови посредством анализатора Mindray BS-480 с помощью стандартного набора реактивов фирмы-производителя

определяли содержание глюкозы и аланинаминотрансферазы. Для контроля состояния перекисного окисления липидов в гомогенатах печени с помощью цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой измеряли концентрацию малонового диальдегида [8]. При определении индекса антирадикальной активности антиоксидантов для построения калибровочного графика использовали растворы стандартного антиоксиданта (тролокс). Измерения проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-2550 с термостатированной ячейкой [9, 10].

Обработка полученных данных осуществлялась методом малой выборки с вычислением среднего значения (M) и его стандартной ошибки (s). Показатели сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости нулевой гипотезы $p \leq 0,05$ [11].

Результаты исследования

Через 7 дней после введения аллоксана происходило достоверное увеличение (на 39,6 %) уровня глюкозы крови во 2-й группе животных, а при дополнительной нагрузке глюкозой на 45-й минуте исследования глюкоземия увеличивалась на 48 %. В 3-й и 4-й группах при нагрузочном тесте уровень глюкозы достоверно повышался на 28 и 33 %, соответственно. В группе животных, которым вводили сок из плодов шикши, базальный уровень глюкозы по сравнению со 2-й группой снижался на 30 %. Уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови также измеряли до и после нагрузки глюкозой. В контрольной группе он повышался на 34 и 56 % (без нагрузки и с нагрузкой, соответственно). Содержание фермента в 3-й и 4-й группах по сравнению с контролем до введения глюкозы снижалось на 29 и 37 %, и после нагрузочного теста разница становилась недостоверной (табл.).

В гомогенатах печени у крыс 2-й группы (контроль) содержание продукта перекисидации липидов – малонового диальдегида – возрастало на 68 % без нагрузки и на 42 % – с нагрузкой глюкозой. В этой же группе происходило снижение индекса антирадикальной активности на 54,8 и 39,6 % без нагрузки и с нагрузкой, соответственно. У животных, получавших сок шикши, наблюдали достоверное повышение концентрации малонового диальдегида в гомогенатах ткани печени по сравнению с интактной группой (на 44 и 14 % без нагрузки и с нагрузкой, соответственно) и снижение интенсивности антирадикальной защиты на 37 % без нагрузки глюкозой. Также в 3-й группе определялось повышение индекса антирадикальной активности на 38 и 49 % по сравнению с контролем. В 4-й группе экспериментальных животных концентрация малонового диальдегида в ткани печени снижалась на 25 % (и базально, и после глюкозо-толерантного теста) с повышением индекса антирадикальной активности на 44 % только по сравнению со 2-й (контрольной) группой (табл.).

Таблица

Влияние сока шикши черной на биохимические показатели сыворотки крови и ткани печени крыс при аллоксановом СД ($M \pm s$)

Показатель ^a	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3±0,6	7,4±0,6 ^b	5,4±0,5 ^b	6,2±0,3
Глюкоза крови (ГТТ), ммоль/л	6,4±0,5	9,5±0,9 ^b	7,7±0,3 ^b	7,9±0,9 ^b
АЛТ крови, Ед/л	73,2±2,7	97,9±9,8 ^b	69,4±6,2 ^b	62,2±2,8 ^b
АЛТ крови (ГТТ), Ед/л	69,2±2,9	107,9±9,4 ^b	92,4±8,3 ^b	96,6±8,9 ^b
МДА, нмоль/г	5,9±0,7	9,9±1,1 ^b	8,5±0,4 ^b	7,4±0,4 ^b
МДА (ГТТ), нмоль/г	6,6±0,5	9,4±0,7 ^b	7,6±0,3 ^{b, в}	7,1±0,4 ^b
ИАА, мкмоль/г	143,8±2,6	65,1±1,4 ^b	90,0±2,8 ^{b, в}	93,5±2,2 ^{b, в}
ИАА (ГТТ), мкмоль/г	112,3±2,1	67,8±1,7 ^b	101,2±2,2 ^b	97,7±1,2 ^b

^a ГТТ – глюкозо-толерантный тест (нагрузочный), АЛТ – аланинаминотрансфераза, МДА – малоновый диальдегид, ИАА – индекс антирадикальной активности.

^b Разница с 1-й группой (интактной) статистически значима.

^в Разница со 2-й группой (контрольной) статистически значима.

Обсуждение полученных данных

Экспериментальное моделирование СД имеет определенные сложности, связанные с природой заболевания и механизмом диабетогенного действия токсикантов, а также с близостью смертельной и диабетогенной доз аллоксана и компенсаторными возможностями организма крыс по нормализации углеводного обмена [12]. Модель с использованием химических веществ (аллоксан, стрептозоцин и др.), избирательно поражающих β -клетки островков Лангерганса, наиболее распространена в экспериментальной практике. Однако до настоящего времени дозировка этих веществ не обоснована, и при чрезмерном поражении ткани поджелудочной железы возможна гибель животных. В настоящей работе при введении аллоксана в дозе 100 мг/кг были получены планируемые сдвиги биохимических показателей. Уровень аланинаминотрансферазы имеет здесь важное диагностическое значение, так как она широко представлена в тканях организма, в первую очередь – в печени. В нашем эксперименте в контроле (2-я группа) зарегистрировано усиление цитолиза с повышением активности этого фермента в 1,4 раза. Также показана интенсификация перекисного окисления липидов, которое, как известно, лежит в основе повреждения биомембран и запускает процесс разрушения гепатоцитов. Поэтому при выполнении нагрузочного теста в группе животных, получившей сок шикши, наблюдалась гипергликемия, связанная с нарушением структуры и функции островков поджелудочной железы и снижением их компенсаторных возможностей.

В патогенезе СД, в том числе индуцированного аллоксаном, важную роль играет образование свободных радикалов [12]. Одной из основных причин гибели клеток поджелудочной железы считается низкий уровень их антиоксидантной защиты [1]. Исследования, проведенные нами ранее, доказали антиоксидантную активность продуктов из растений семейства

Вересковых, содержащих флавоноиды, тритерпеноиды (урсоловая и олеановая кислоты), сапонины, витамины и др. Эти факты подтверждаются и данными специальной литературы [13, 14]. Флавоноидный компонент растительного сырья, обладая антиоксидантным действием, оказывает мембраностабилизирующий эффект [12]. Так, в проведенном эксперименте индекс антирадикальной активности был выше у животных, получавших сок шикши, и оказался сопоставимым с таковым в 4-й экспериментальной группе, получавшей рутин: повышение уровня антирадикальной активности в 1,4 раза и уменьшение концентрации малонового диальдегида в ткани печени в 1,3 раза. Таким образом, данные, полученные в процессе настоящего эксперимента, позволяют рекомендовать дальнейший анализ потенциала шикши черной для использования продуктов ее переработки для предотвращения сосудистых изменений при СД 2-го типа.

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 – НВП, СГП, ОНЛ

Сбор и обработка материала – НВП, ЕАМ

Статистическая обработка – НВП

Написание текста – НВП

Редактирование – ЛВУ, ЛНЛ, ОНЛ

Литература / References

1. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013;3:26–9. [Mozheyko L.A. Experimental models for the studying of diabetes mellitus Part I. Alloxan diabetes. Journal of the Grodno State Medical University. 2013;3:26–9 (In Russ).]
2. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. Обзоры по клинической

- фармакологии лекарственной терапии. 2017;15(2):4–11. [Zverev YaF. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics. *Reviews on Clinical Pharmacology of Drug Therapy*. 2017;15(2):4–11 (In Russ).]
3. Лютикова М.Н., Ботиров Э.Х. Химический состав и практическое применение ягод брусники и клюквы. *Химия растительного сырья*. 2015;2:5–24. [Lyutikova MN, Botirov EK. The chemical composition and the practical application of berries cranberries and cranberry. *Chemistry Natural Compounds*. 2015;2:5–24 (In Russ).]
4. Вяткин А.В., Чугунова О.В. Напитки антиоксидантной направленности как метод борьбы с окислительным стрессом. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2016;6(4):119–26. [Vyatkin AV, Chugunova OV. Drinks antioxidant orientation as a method of combating oxidative stress. *University News: Applied Chemistry and Biotechnology*. 2016;6(4):119–26 (In Russ).]
5. Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Пономарчук С.Г., Парфенова Е.А. Коррекция экспериментального остеопороза соком и шротом плодов шикши черной. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;4:79–81 [Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Ponomarchuk SG, Parfenova EA. Correction of experimental osteoporosis with juice and oil meals of Empetrum nigrum fruits. *Pacific Medical Journal*. 2018;4:79–81 (In Russ).]
6. Мистяков М.В., Бардымова Т.П., Цыреторова С.С. Сахарный диабет и остеопороз. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;6:47–52. [Mistyakov MV, Bardimova TP, Tsyretorova SS. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Siberian Medical Journal*. 2015;6:47–52 (In Russ).]
7. Барнаулов О.Д. Сравнительная оценка влияния фитопрепаратов из растений флоры России на концентрацию инсулина и глюкозы в крови крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2008;8(3–4):2484–90. [Barnaulov OD. The comparative estimation influence of drugs from Russian flora plants on insuline and glucose blood level in alloxane-diabetic rats. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2008;8(3–4):2484–90 (In Russ).]
8. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии* / под. ред. В.Н. Орехович. М.: Медицина, 1977:66–8. [Stalnaya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoj kisloty. *Sovremennye Metody v Biohimii*. Moscow: Medicina; 1977:66–8 (In Russ).]
9. Bartosz G, Janaszewska A, Ertel D, Bartosz M. Simple determination of peroxyl radical-trapping capacity. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;46:519–28.
10. Buege JL, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302–10.
11. Колдаев В.М., Кропотов А.С. Основные приемы статистики в медико-биологических исследованиях. Владивосток: Медицина ДВ, 2019. [Koldaev VM, Kropotov AS. *Main techniq of biomedical research*. Vladivostok: Medicina DV; 2019 (In Russ).]
12. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксан-индуцированного сахарного диабета. *Фундаментальные исследования*. 2010;4:36–43. [Dzhafarova RE, Qarayev GSh, Dzhafarkulieva ZS. Action of extract of Vaccinium myrtillus on the pathological process of diabetes mellitus modeling with alloxane. *Basic Researches*. 2010;4:36–43 (In Russ).]
13. Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Трофимова А.А., Горовая Н.Я. Гепатопротекторный эффект композиции энтеросорбента и природного антиоксиданта. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;2:79–81. [Plaksen NV, Ustinova LV, Stepanov SV, Trofimova AA, Gorovaya NY. Hepatoprotective effect of enterosorbent composition and natural antioxidant. *Pacific Medical Journal*. 2015;2:79–81 (In Russ).]
14. Яшин Я.Н., Веденин А.Я., Яшин А.Я. Лекарственные препараты, лекарственные растения и БАДы с антиоксидантной активностью. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2017;17(3):496–504. [Yashin YaN, Vedenin AY, Yashin AY. Medical products, medicinal plants and BUDe with antioxidant activity. *Sorption and Chromatographic Processes*. 2017;17(3):496–504 (In Russ).]

УДК 617.7-007.681 : 617.715.8-089.85-089.48

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-63-66

Микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией биорезорбируемого дренажа в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы

В.В. Егоров^{1,2}, А.В. Поступаев¹, Н.В. Поступаева¹¹ 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

Цель: оценка эффективности лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с помощью микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с имплантацией дренажа «Глаутекс». **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 37 пациентов с ПОУГ до и после проведения микроинвазивной склерэктомии с имплантацией дренажа «Глаутекс». Уровень внутриглазного давления (ВГД) до операции составил в среднем 28,2 мм рт. ст. **Результаты.** Во всех случаях операции прошли без осложнений. ВГД на следующий день после операции составило в среднем 15,1 мм рт. ст. Отмечалась умеренная по высоте и разлитая фильтрационная подушка, отсутствовала патологическая реакция тканей на имплантат. Через 1–3 месяца уровень ВГД составлял в среднем 16,8 мм рт. ст., и большинству пациентов (92 %) не требовалась гипотензивная терапия. В этот срок всем пациентам была выполнена десцеметогониопунктура. Через 12 месяцев уровень ВГД равнялся в среднем 17,6 мм рт. ст. В 16 случаях (43 %) гипотензивный режим не применялся. По данным ультразвуковой биомикроскопии, сохранялись интрасклеральная полость и интрасклеральные тоннели разной выраженности. **Заключение.** Микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия в сочетании с имплантацией дренажа «Глаутекс» может считаться эффективной операцией для нормализации уровня ВГД у пациентов с ПОУГ.

Ключевые слова: глаукома, микроинвазивная склерэктомия, дренаж «Глаутекс», внутриглазное давление

Поступила в редакцию 15.04.2021. Получена после доработки 19.04.2021. Принята к печати 28.07.2021

Для цитирования: Егоров В.В., Поступаев А.В., Поступаева Н.В. Микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией биорезорбируемого дренажа в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:63–66. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-63-66

Для корреспонденции: Поступаева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, врач Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0002-5364-4964; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with implantation of bioresorbable drainage in the surgical treatment of primary open-angle glaucoma

V.V. Egorov,^{1,2} A.V. Postupaev,¹ N.V. Postupaeva¹¹ S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia;² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

Objective: The estimation of the effectiveness of the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) using micro invasive non-penetrating deep sclerectomy along with the implantation of “GlauteX drainage”. **Methods:** The results of the treatment of 37 patients having POAG were analyzed before and after conducting micro invasive sclerectomy along with the implantation of “GlauteX drainage”. Intraocular pressure level (IPL) before operation was 28.2 mm Hg on average. **Results:** In all cases there were no complications during operations. POAG accounted 15.1 mm Hg the day after operation on average. Diffused filter pad of the moderate height was observed. Pathologic reaction of tissues to the implant was negative. In the period 1 to 3 months the intraocular pressure level was 16.8 mm Hg on average and most patients (92 %) didn't require hypotensive therapy. Des-cemetogoniopuncture was applied to all patients during this period. In 12 years the intraocular pressure level was 17.6 % mm Hg on average. In 16 cases (43 %) hypotensive mode was not implemented. According to ultrasound bio microscopy intra-scleral cavity and intrascleral tunnels of the different intensity were still presented. **Conclusions:** Micro invasive non-penetrating deep sclerectomy combined with implantation of the “GlauteX drainage” can be considered as effective operation to normalize intraocular pressure level in patients having POAG.

Keywords: glaucoma, microinvasive sclerectomy, GlauteX drainage, intraocular pressure

Received 15 April 2021; Revised 19 April 2021; Accepted 28 July 2021

For citation: Egorov VV, Postupaev AV, Postupaeva NV. Microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with implantation of bioresorbable drainage in the surgical treatment of primary open-angle glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:63–66. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-63-66

Corresponding author: Natalia V. Postupaeva, MD, PhD, Khabarovsk branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5364-4964; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Глаукома среди причин слабовидения и инвалидности по зрению занимает лидирующие позиции как в России, так и во всем мире [1–2]. Основным вектором

лечения глаукомы считается ранняя нормализация уровня внутриглазного давления (ВГД) [3–5]. Снижение ВГД устраняет основное патогенетическое

звено заболевания – компрессию волокон зрительного нерва в области решетчатой пластинки, приводящую к развитию глаукомной оптической нейропатии. Современные принципы хирургического лечения глаукомы включают не только снижение ВГД, но и безопасность вмешательства, минимальную травматичность, отсутствие осложнений, длительную сохранность гипотензивного эффекта и зрительных функций, улучшение качества жизни пациента. Операции непроникающего типа, в частности микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия, соответствуют данным требованиям, будучи эффективными в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [6, 7]. При микроинвазивной склерэктомии интраоперационные и послеоперационные осложнения сведены к минимуму. Однако в отдаленном периоде гипотензивный эффект снижается. Основная причина недостаточной гипотензивной эффективности – избыточное и неконтролируемое рубцевание в созданных путях оттока – интрасклеральной полости и тоннелях [3, 8]. С целью предупреждения избыточного рубцевания в послеоперационном периоде предложено много различных способов и модификаций микроинвазивной склерэктомии. Наиболее эффективным в данной ситуации признано применение различных биорезорбируемых дренажей [9, 10]. Многообразие их разновидностей, характер материала и различные конструктивные особенности расширяют возможности выбора для хирурга.

К одним из таких устройств относится биорезорбируемый дренаж на основе полимолочной кислоты «Глаутекс». Его преимущество состоит в том, что этот дренаж препятствует рубцеванию не только под склеральным лоскутом в области склерального ложа, но и над ним, и это предотвращает формирование склеро-конъюнктивных сращений. «Глаутекс» сочетает в себе такие положительные качества, как высокая биосовместимость, отсутствие реакции тканей на имплантат, простота установки. Постепенная резорбция материала позволяет сохранить объем интрасклеральной полости и фильтрационной подушки, что пролонгирует гипотензивный эффект [11–13]. В Хабаровском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова для хирургического лечения ПОУГ технология микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с установкой дренажа «Глаутекс» применяется с 2015 г.

Цель работы – оценка эффективности лечения ПОУГ с помощью микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с имплантацией дренажа «Глаутекс».

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 37 человек (19 мужчин и 18 женщин, 37 глаз) в возрасте 46–85 лет (в среднем 66,2 года) с ПОУГ до и после микроинвазивной склерэктомии с имплантацией дренажа «Глаутекс» (ХайБиТек, Россия). Была

использована модель дренажа DMA, которая имеет размеры 2,8×2 мм. Срок наблюдения – 12 месяцев. Все пациенты до операции и в различные сроки после нее проходили стандартное офтальмологическое обследование: визометрию, исследование полей зрения, измерение уровня ВГД (тонометрия по Маклакову), биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую биомикроскопию глаза.

Начальная стадия глаукомы была диагностирована в 9, развитая – в 16, далеко зашедшая – в 12 глазах. До операции все пациенты получали местную гипотензивную терапию – от одного до четырех препаратов: аналоги простагландинов, ингибиторы карбоангидразы, α_2 -адреномиметики, а также их комбинации с β -блокаторами. На фоне медикаментозного гипотензивного режима уровень ВГД превышал толерантный и находился в пределах 23–36 мм рт. ст. (в среднем 28,2 мм рт. ст.). Острота зрения с коррекцией варьировала от 0,05 до 1,0. На ее снижение до операции влияла не только атрофия зрительного нерва, вызванная глаукомой, но и сопутствующие офтальмологические заболевания: катаракта, возрастная макулярная дегенерация. Угол передней камеры глаза при гониоскопии во всех случаях был открыт (II–IV степень открытия) с различной интенсивностью пигментации (от 1 до 3). В 9 случаях (9 глаз) ранее выполнялись хирургические или лазерные антиглаукомные операции.

Статическую периметрию осуществляли на автоматическом периметре Humphrey Field Analyzer 750i (Carl Zeiss Meditec Dublin CA, США) по программе пороговой периметрии SITA Threshold 30–2. Показатель среднего отклонения светочувствительности сетчатки соответствовал –8,7 дБ.

Микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия проводилась по стандартной технологии [7]. После предоперационной подготовки, ретробульбарной анестезии и акинезии выполняли разрез конъюнктивы длиной 2–3 мм от лимба, либо отступив от него на 3–4 мм. Осуществляли щадящую коагуляцию эписклеральных сосудов. Выкраивали поверхностный склеральный лоскут размером 2,5×2,5 мм. Его продолжали при помощи расщипателя на 1–1,5 мм в прозрачные слои роговицы на половину толщины склеры. Из подлежащих слоев склеры выкраивался глубокий лоскут треугольной формы, основанием обращенный к лимбу. Отсепаровку начинали с вершины этого лоскута и постепенно продолжали до круговой связки. Далее алмазным ножом лоскут отделяли от круговой связки вместе с наружной стенкой шлемова канала и полоской корнеосклеральной ткани. После открытия участка десцеметовой оболочки глубокий лоскут вместе с роговичной тканью отсекался. Затем удалялись наружные слои трабекулы. Дренаж «Глаутекс» имплантировали в виде муфты на наружный склеральный лоскут. Затем лоскут фиксировали к склере нейлоновым швом 8/0. Для герметизации конъюнктивы накладывался кисетный шов. Операция заканчивалась субконъюнктивной инъекцией антибиотика и кортикостероида.

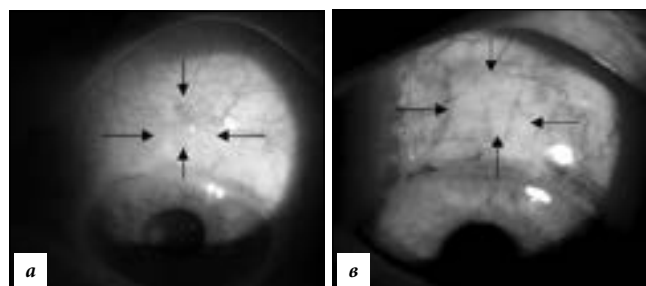


Рис. 1. Биомикроскопия переднего отрезка глаза на 1-е сутки после операции:

а – умеренно разлитая фильтрационная подушка, контуры дренажа отчетливо не определяются; б – умеренно разлитая фильтрационная подушка, под конъюнктивой видны контуры дренажа.

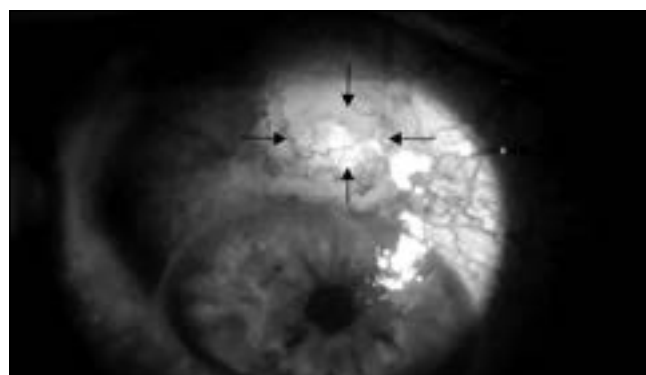


Рис. 2. Биомикроскопия переднего отрезка глаза через месяц после операции:

фильтрационная подушка умеренно разлитая, под конъюнктивой дренаж прямоугольной формы с нечеткими контурами.

Результаты исследования

Во всех случаях микроинвазивная склерэктомия с имплантацией дренажа «Глаутекс» не сопровождалась какими-либо интраоперационными осложнениями. Ранний послеоперационный период также протекал без осложнений. Уровень ВГД при выписке на следующий день после операции нормализовался и находился в пределах 12–18 мм рт. ст., составив в среднем 15,1 мм рт. ст. В первые сутки после вмешательства фильтрационная подушка при биомикроскопии характеризовалась как умеренная по высоте и разлитая. Отсутствовала патологическая реакция тканей верхнего свода глаза на имплантат. Дренаж под конъюнктивой отчетливо определялся не во всех случаях, что обусловлено особенностями толщины конъюнктивы у разных пациентов (рис. 1).

Через 1–3 месяца после операции все пациенты были приглашены для проведения десцеметогониопунктуры. Уровень ВГД находился в пределах 14–20 мм рт. ст. (в среднем 16,8 мм рт. ст.). В большинстве наблюдений (34 глаза, 92 %) гипотензивная терапия не требовалась. В трех случаях для дополнительного снижения ВГД использовалась монотерапия аналогами простагландина. Фильтрационная подушка оставалась разлитой, умеренной по высоте, отсутствовала патологическая инъекция глаза в области операции. В случае, когда под конъюнктивой просматривался дренаж, удавалось оценить его

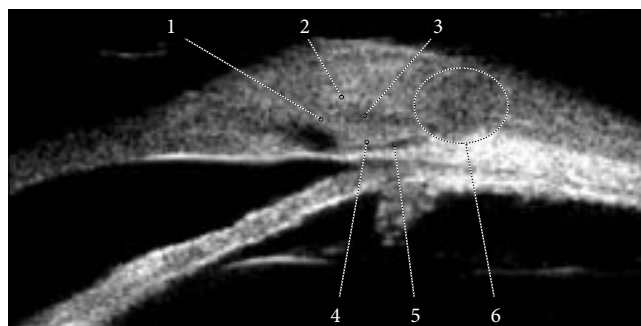


Рис. 3. Ультразвуковая биомикроскопия переднего отрезка глаза через два месяца после операции:

1 – поверхностный склеральный лоскут, 2 – дренаж над поверхностным склеральным лоскутом, 3, 6 – интрасклеральные тоннели, 4 – дренаж под поверхностным склеральным лоскутом, 5 – интрасклеральная полость.

форму – прямоугольная с неправильно очерченными контурами (рис. 2). Ни в одном наблюдении не зафиксировано расхождения краев конъюнктивальной раны и прорезывания дренажа. При ультразвуковой биомикроскопии путей оттока, сформированных во время хирургического вмешательства, установлено, что во всех глазах сохранялась интрасклеральная полость, определялся частично резорбированный дренаж, над поверхностным склеральным лоскутом и под ним визуализировались интрасклеральные тоннели (рис. 3). На следующий день после десцеметогониопунктуры ВГД снижалось на 2–5 мм рт. ст. и находилось на уровне 12–15 мм рт. ст. без гипотензивного режима во всех глазах, составив в среднем 14,1 мм рт. ст.

Через 12 месяцев после микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии и последующей десцеметогониопунктуры все пациенты были осмотрены снова. Фильтрационная подушка в 29 глазах (78 %) сохранялась разлитой, умеренной по высоте, в восьми глазах (22 %) зарегистрирован ее фиброз. Дренаж к этому сроку при биомикроскопии не определялся. Образование кистозных фильтрационных подушек не зафиксировано ни в одном случае. Уровень ВГД варьировал от 15 до 21 мм рт. ст., составив в среднем 17,6 мм рт. ст. При этом на 16 глазах (43 %) не применялся гипотензивный режим, а в остальных случаях для поддержания толерантных значений ВГД использовалась монотерапия аналогами простагландинов. По данным ультразвуковой биомикроскопии сохранялись интрасклеральная полость и интрасклеральные тоннели разной выраженности. Во всех оперированных глазах периферические границы поля зрения не изменялись. Показатель среднего отклонения светочувствительности сетчатки, почти как и до операции, составлял –8,9 дБ.

Обсуждение полученных данных

Использование дренажа «Глаутекс» в офтальмологических клиниках России получило широкое распространение благодаря отсутствию технических сложностей имплантации и длительному гипотензивному эффекту [11, 13, 14]. В представленном исследовании

не было отмечено интраоперационных и послеоперационных осложнений микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с использованием этого устройства, не формировались кистозные фильтрационные подушки, не зафиксировано инкапсуляции или прорезывания дренажа. Средний уровень ВГД в отдаленные сроки после операции дает основание считать применение данного устройства эффективным и атравматичным.

Дренаж «Глаутекс» биосовместим с клеточными структурами тканей глаза и, обладая ареактивностью, способствует минимизации операционной травмы, уменьшению интенсивности послеоперационного рубцевания, что пролонгирует гипотензивный эффект непроникающей хирургии ПОУГ и позволяет сохранить зрительные функции у большинства оперированных.

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

- Красюк Е.Ю., Семенов А.Н., Носкова О.Г., Канаев А.А. Распространенность и инвалидность вследствие глаукомы в Тамбовской области. *Вестник Тамбовского университета*. 2017;22(6–2):1513–21. [Krasnyuk EY, Semenov AN, Noskova OG, Kanaev AA. Prevalence and disability because of glaucoma in tambov province. *Tambov University Reports*. 2017;22(62–2):1513–21 (In Russ).]
- Пузин С.Н., Назарян М.Г., Щекатуров А.А., Верташ О.Ю., Филиппов В.В. Анализ контингента инвалидов вследствие болезней глаза с учетом нозологической формы в Российской Федерации. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2019;(2):41–6. [Puzin SN, Nazarian MG, Schekaturov AA, Vertash OYu, Filippov VV. Analysis of the contingent of disabled people due to eye diseases taking into account the nosological form in the russian federation. *Vestnik Vserossiyskogo Obshchestva Spetsialistov po Mediko-Sotsialnoy Ekspertize, Reabilitatsii i Reabilitatsionnoy Industrii*. 2019;(2):41–6 (In Russ).]
- Егоров В.В., Поступаев А.В. Результаты многолетнего наблюдения за пациентами после операции по поводу первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;15(3):136–9. [Egorov VV, Postupaev AV. Results of long-term observation of patients that underwent antiglaucomatous surgery. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2015;15(3):136–9 (In Russ).]
- Петров С.Ю. Целевой уровень внутриглазного давления в оценке гипотензивной эффективности антиглаукомных операций. *Офтальмология*. 2014;11(4):4–9. [Petrov SYu. Target IOP as a measure of glaucoma surgery efficacy. *Ophthalmology in Russia*. 2014;11(4):4–9 (In Russ).]
- Балалин С.В., Фокин В.П. Факторы риска и целевое внутриглазное давление при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2013;3–2:120–31. [Balalin SV, Fokin VP. Risk factors and target intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma. Zhurnal NII GB RAMN*. 2013;3–2:120–31 (In Russ).]
- Егоров В.В., Поступаев А.В. Эффективность микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы в отдаленные сроки. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(4):23–9. [Egorov VV, Postupaev AV. Long-term efficiency of the microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma surgical treatment. *National Journal Glaucoma*. 2017;16(4):23–9 (In Russ).]
- Тахчиди Х.П., Ходжаев Н.С., Тахчиди Е.Х., Иванова Е.С., Узунян Д.Г. Клинико-функциональная оценка показателей ВГД в раннем послеоперационном периоде после непроникающей глубокой склерэктомии и микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии. *Глаукома*. 2008;1:20–5. [Takhchidi KP, Khodjaev NS, Takhchidi EK, Ivanova ES, Uzunyan DG. Clinical and functional evaluation of iop value in early postoperative period after nonpenetrating deep sclerectomy (NPDS) and microinvasive nonpenetrating deep sclerectomy (MNPDS). *Glaucoma*. 2008;1:20–5 (In Russ).]
- Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Лазерная коррекция дренажной системы, сформированной неперфорирующей глубокой склерэктомией, при возникновении послеоперационной гипертензии. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2007;S78:73–9. [Egorova EV, Uzunyan DG. Laser correction of drain system formed with transconjunctival deep sclerectomy at origin of postoperative hypertension. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2007;S78:73–9 (In Russ).]
- Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Новак И.В., Арутюнян Л.Л., Чигованина Н.П., Загребельная Л.В., Полякова К.М. Комбинированная непроникающая глубокая склерэктомия и фактоэмulsionификация с фемтосопровождением у больных с катарактой и глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(3):63–8. [Anisimova SY, Anisimov SI, Novak IV, Arutyunyan LL, Chigovanina NP, Zagrebelskaya KV, Polyakova KM. Combined non-perforating deep sclerotomy and femtoassisted phacoemulsification in patients with cataract and glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2014;13(3):63–8 (In Russ).]
- Терещенко А.В., Молоткова И.А., Белый Ю.А., Ерохина Е.В. Оценка эффективности применения Т-образного гидрогелевого дренажа в модификации микроинвазивной непроникающей хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2011;8(4):27–32. [Tereshchenko AV, Molotkova IA, Belyy YuA, Erokhina EV. The efficacy of T-shaped hydrogel drainage using in microinvasive non-penetrating glaucoma surgery modification for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2011;8(4):27–32 (In Russ).]
- Алексеев И.Б., Абросимова Е.В., Адлейба О.А., Архипова А.Н., Апякин А.П., Афонина Е.В. и др. Российский опыт антиглаукоматозной хирургии с применением имплантата Глаутекс. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;14(4):193–7. [Aleksseev IB, Abrosimova EV, Adleiba OA, Arkhipov AN, Apyakin AP, Afonina EV, et al. The russian experience of glaucoma surgery using Glautex implant. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2014;14(4):193–7 (In Russ).]
- Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С., Коригодский А.Р. Новый биодеградируемый дренаж «Глаутекс» в хирургическом лечении глаукомы. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012;4:55–9. [Slonimskij AU, Alekseev IB, Dolgij SS, Korigodskij AR. New biodegradable drainage Glautex in the surgical treatment of glaucoma. *Glaucoma. Zhurnal NII GB RAMN*. 2012;4:55–9 (In Russ).]
- Чупров А.Д., Санеева Ж.Х., Лановская Ю.И. Опыт применения дренажа «Глаутекс» при непроникающей глубокой склерэктомии. *Практическая медицина*. 2018;3:197–9. [Chuprov AD, Saneeva ZhKh, Lanovskaya Yul. Experience of using Glautex drainage in non-penetrating deep sclerectomy. *Practical Medicine*. 2018;3:197–9 (In Russ).]
- Хуснитдинов И.И., Бабушкин А.Э. Эффективность хирургического лечения глаукомы с применением различных видов дренажа «Глаутекс». *Офтальмология*. 2019;16(S1):91–5. [Khusnitdinov II, Babushkin AE. Comparison of the effectiveness of antiglaucomatous surgeries with various Glautex drainage models. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(S1):91–5 (In Russ).]

УДК 616.833.115-007.23-053.2-089.819.843

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-67-70

Хирургическое лечение атрофии зрительного нерва у детей: методики, эффективность

Г.З. Закирова^{1,2}, А.З. Миннегалиева¹¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия

Цель: обзор методик хирургического лечения атрофии зрительного нерва (АЗН) у детей и оценка эффективности реваскуляризации зрительного нерва с использованием алломатериала «Аллоплант». **Материал и методы.** Приведен обзор хирургических методов лечения АЗН. Оценена эффективность внедренной в практику Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан реваскуляризации зрительного нерва у 30 детей 2–19 лет. **Результаты.** Методы хирургического лечения атрофии зрительного нерва условно разделены на пять групп. У детей используются только экстрасклеральные методики. Статистически доказана эффективность реваскуляризации зрительного нерва, выражающаяся в повышении остроты зрения и улучшении субъективных ощущений у пациентов после операции по предлагаемой методике. **Заключение.** Лечение АЗН у детей и взрослых – сложная задача современной офтальмологии, решение которой не потеряло актуальности до настоящего времени. Внедренная в практику нашей клиники операция реваскуляризации зрительного нерва с использованием аллотрансплантата продемонстрировала высокую клиническую эффективность у пациентов в возрасте до 19 лет.

Ключевые слова: частичная атрофия зрительного нерва, реваскуляризация, «Аллоплант»

Поступила в редакцию 13.03.2021. Получена после доработки 30.03.2021. Принята к печати 06.08.2021

Для цитирования: Закирова Г.З., Миннегалиева А.З. Хирургическое лечение атрофии зрительного нерва у детей: методики, эффективность. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:67–70. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-67-70

Для корреспонденции: Закирова Гузель Закировна – канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии КГМУ (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49); ORCID: 0000-0001-7428-9327; e-mail: guzel-@list.ru

Surgical treatment of optic nerve atrophy in children: Methods, effectiveness

G.Z. Zakirova,^{1,2} A.Z. Minnegaliev¹¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Objective: The survey of the methods of surgical treatment of optic nerve atrophy (ONA) among children and the estimate of the effectiveness of the optic nerve revascularization using allomaterial "Alloplant". **Methods:** They survey of the surgical methods of ONA treatment was conducted. The effectiveness of practiced revascularization of the optic nerve among 30 children aged from 2 to 19 by the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. **Results:** Methods of the surgical treatment of optic nerve atrophy are divided into 5 groups conditionally. Only extrasceral methods can be applied to children. The effectiveness of optic nerve revascularization is statistically proven. It is represented by increased visual acuity and the improvement of subjective feelings of patients after operation using proposed methodology. **Conclusions:** ONA treatment among children and adults is a challenge of the modern ophthalmology which is still relevant. The operation on revascularization of the optic nerve using Alloplant has been put into practice in our clinic. It showed high clinical efficiency among patients under 19 years old.

Keywords: partial optic nerve atrophy, revascularization, Alloplant

Received 13 March 2021; Revised 30 March 2021; Accepted 6 August 2021

For citation: Zakirova GZ, Minnegaliev AZ. Surgical treatment of optic nerve atrophy in children: Methods, effectiveness. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:67–70. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-67-70

Corresponding author: Guzel Z. Zakirova, MD, PhD, associate professor, Department of Ophthalmology, Kazan State Medical University (49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7428-9327, e-mail: guzel-@list.ru

Атрофия зрительного нерва (АЗН) – серьезное дегенеративное заболевание, считающееся одной из наиболее частых причин инвалидизации населения по зрению. Заболеваемость АЗН в Российской Федерации составляет 1,2–8,6 %, а среди инвалидов по зрению ее частота доходит до 30,9 %. Особого внимания требует АЗН у детей. По данным Всероссийского общества слепых, она служит одной из основных причин слепоты и слабовидения у детей (32 % случаев). Как правило, АЗН в детском возрасте – результат различных видов

патологии перинатального периода, выявляющейся сразу после рождения. Реже заболевание развивается вследствие черепно-мозговых и орбитальных травм, опухолей центральной нервной системы, либо относится к наследственной патологии при отягощенном семейном анамнезе [1].

Причины врожденной АЗН: перинатальная энцефалопатия ишемически-гипоксического генеза, гидроцефально-гипертензионный синдром, перивентрикулярные кровоизлияния и кровоизлияния в оболочки

зрительного нерва и сетчатку при тяжелом родоразрешении, внутриутробная инфекция и развившееся вследствие нее хроническое воспаление в зрительно-нервном аппарате глаза, гипоксия и вторичные нарушения в микроциркуляторном русле, наследственная патология [2].

В специальной литературе описано множество способов как терапевтического, так и хирургического лечения АЗН, что может свидетельствовать о неудовлетворенности результатами коррекции данной тяжелой патологии и стремлении усовершенствовать существующие методики. Следует также отметить, что в научных публикациях преимущественно рассматриваются методики и эффективность лечения упомянутой патологии у взрослых, данных об эффективных методиках в педиатрии здесь крайне мало.

Цель настоящей работы: обзор методик хирургического лечения АЗН у детей и оценка эффективности ревазуляризации зрительного нерва с использованием алломатериала «Аллоплант» [3].

Материал и методы

Проведен обзор литературных источников и ретроспективный анализ 30 историй болезни (37 глаз) пациентов, которым выполнялась ревазуляризация с применением алломатериала «Аллоплант» по поводу частичной АЗН с 2016 по 2019 гг. в Детской республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Возраст пациентов (16 мальчиков и 14 девочек) колебался от 2 лет и 5 месяцев до 19 лет. У 6 детей (8 глаз) отмечалось сочетание частичной АЗН с рубцовой фазой ретинопатии недоношенных, что отягощало течение основного заболевания. У 24 детей (29 глаз) определялись показатели остроты зрения до операции и через месяц после нее. В остальных случаях в связи с возрастом или особенностями нейро-психического развития в те же сроки оценивались субъективные ощущения.

В связи с особенностями исследуемой совокупности значений для статистического анализа (отсутствие нормальности распределения) был выбран критерий знаков. Каждую пару исходных данных (параметры зрения до и после операции) обозначали величиной z_i , принимавшей всего два значения: 1 – при положительном эффекте и 0 – при его отсутствии. Если априори предположить, что воздействие не имеет эффекта, то z_i будет подчиняться распределению Бернулли с вероятностью успеха $p=0,5$ (т.е., приблизительно в 50 % случаев должен наблюдаться эффект). Мы проверяли следующую гипотезу: $H_0: p \leq 0,5$ – эффект отсутствует или направлен противоположно, при альтернативе $H_1: p > 0,5$. Для проверки гипотез подобного рода как раз и используется критерий знаков, значение которого (M) равно числу благоприятных исходов:

$$M = \sum_{i=1}^n z_i.$$

Величина p для данного критерия определяется при помощи формулы:

$$p = \sup_{p \leq 0,5} P \{M \geq m | n, p\} = \sup_{p \leq 0,5} \sum_{k=m}^n C_n^k p^k (1-p)^{n-k},$$

где n – количество операций.

Нетрудно понять, что supremum в последнем выражении достигается на границе между гипотезами при $p=0,5$ (чем больше p , тем больше ожидаемое количество успешных операций M). Таким образом, при количестве успешных операций $M=m$:

$$p = 1/2^n \sum_{k=m}^n C_n^k.$$

Методика операции: ревазуляризация зрительного нерва путем хирургической имплантации в супрахиоидальное пространство заднего полюса глаза предварительно выкроенного сосудисто-эписклерального лоскута с последующим покрытием зоны оперативного вмешательства алломатериалом «Аллоплант», который вводится непосредственно к зрительному нерву в область перипапиллярной хориоидеи [3].

Результаты исследования

Методы хирургического лечения АЗН по принципу оперативного вмешательства можно разделить на несколько групп:

- 1) вазореконструктивные;
- 2) экстрасклеральные;
- 3) декомпрессионные;
- 4) ревазуляризации хориоидеи и зрительного нерва;
- 5) интравитреальное введение препаратов.

Вазореконструктивные операции направлены на усиление регионального кровотока в глазничной артерии путем перевязывания наружной сонной артерии или ее более мелких ветвей. При этом происходит перестройка сосудистого русла орбиты и глазного яблока. Вокруг диска зрительного нерва образуются многочисленные артерио-артериальные анастомозы, расширяются соустья задних коротких ресничных артерий и возвратных ветвей передних длинных цилиарных артерий. Применение данной группы методик ограничено рядом недостатков. При перевязке артерий происходит расширение коллатеральных путей и образование новых мелких сосудов в ретробульбарной клетчатке, оболочках глазного яблока и зрительного нерва, что ведет к перекалибровке крупных ветвей глазничной артерии. В условиях «недогрузки» глазничной артерии начинается спадение стенок сосудов и разрастание интимы, отмечаются организация и реканализация тромбов. На противоположной перевязке стороне появляются признаки региональной гипертонии [4, 5].

Экстрасклеральные вмешательства выполняются с целью создания зоны асептического воспаления в субтеноновом пространстве или его катетеризации для интенсивного введения препаратов. Именно

катетеризация субтенонового пространства относится к одним из немногих методов хирургического лечения АЗН у детей. Большинство таких операций приводит к стабилизации гемодинамики обменных процессов в заднем отделе глаза и улучшению зрительных функций [6–9]. Также была предложена методика эписклерального введения в область зрительного нерва и задних коротких цилиарных артерий стволовых клеток, транспонированных в биологический или синтетический мелкопористый материал [10].

Декомпрессионные операции объединяют подходы к рассечению склерального и костного каналов зрительного нерва. Они предполагают уменьшение венозного стаза в сосудах сетчатки и зрительного нерва, а также деблокаду аксоплазматического транспорта [11].

Реваскуляризация хориоидеи и зрительного нерва представляют собой вмешательства, направленные на имплантацию в супрахориоидальное пространство различных материалов: пучков волокон косой или прямой мышц глаза, теноновой оболочки, конъюнктивы, полоски эписклеры с концевыми ветвями передних цилиарных артерий, аллотрансплантатов для улучшения гемодинамики периферического отдела зрительного нерва. В настоящее время данные операции относятся к наиболее распространенным среди методик хирургического лечения АЗН [3, 12–14]. Одни из последних предложений в этой области офтальмологии – различные способы введения (в том числе интравитреально) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (2% рамиприлата) [15].

Большинство описанных выше методик хирургического лечения АЗН предложено для взрослых. Также в специальной литературе практически не встречаются работы, в которых была бы описана эффективность хирургического лечения АЗН у детей. В связи с этим приводим результаты проведенных в нашей клинике операций реваскуляризации зрительного нерва с применением алломатериала «Аллоплант» у детей.

В вышеупомянутых 30 случаях с частичной АЗН 23 пациентам операция проведена на один глаз, 7 пациентам – на оба глаза, но в разное время (перерыв между вмешательствами составлял от месяца до трех лет). Всего было выполнено 37 операций, из них с положительным эффектом – 28 (табл.). Положительный результат имел статистически высокую значимость различия ($p=0,00038$) между остротой зрения до и после операции.

Обсуждение полученных данных

Среди множества методов лечения частичной АЗН, разделенных условно на пять групп (вазореконструктивные, экстрасклеральные, декомпрессионные, реваскуляризационные и интравитреальные), у детей используются лишь некоторые экстрасклеральные методики, в частности – катетеризация ретробульбарного

Таблица

Острота зрения пациентов с частичной АЗН до операции и через месяц после нее

№ глаза	Острота зрения с коррекцией			z_i
	до операции	после операции	разница	
1	0,3	0,4	0,1	1
2	0,3	0,4	0,1	1
3	0,1	0,2	0,1	1
4	0,2	0,3	0,1	1
5	0,2	0,3	0,1	1
6	0,1	0,3	0,2	1
7	0,06	0,15	0,09	1
8	0,08	0,1	0,02	1
9	0,1	0,2	0,1	1
10	0,2	0,2	0	0
11	0,1	0,4	0,3	1
12	0,2	0,3	0,1	1
13	0,05	0,05	0	0
14	0,05	0,07	0,02	1
15	0,5	0,7	0,2	1
16	0,03	0,3	0,27	1
17	0,3	0,4	0,1	1
18	0,2	0,3	0,1	1
19	0,5	0,6	0,1	1
20	0,04	0,09	0,05	1
21	0,4	0,3	–0,1	0
22	0,2	0,2	0	0
23	0,04	0,04	0	0
24	0,01	0,02	0,01	1
25	0,02	0,02	0	0
26	0,06	0,1	0,04	1
27	0,06	0,1	0,04	1
28	0,1	0,2	0,1	1
29	0,1	0,2	0,1	1
30	Субъективные показатели		–	1
31	Субъективные показатели		–	0
32	Субъективные показатели		–	1
33	Субъективные показатели		–	0
34	Субъективные показатели		–	0
35	Субъективные показатели		–	1
36	Субъективные показатели		–	1
37	Субъективные показатели		–	1

пространства с интенсивной медикаментозной поддержкой.

Лечение АЗН у детей и взрослых остается сложной задачей современной офтальмологии, решение которой не потеряло актуальности до настоящего времени. Внедренная в практику нашей клиники операция реваскуляризации зрительного нерва с использованием аллотрансплантата продемонстрировала высокую клиническую эффективность у пациентов в возрасте до 19 лет.

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. Куракина Е.С., Сперанский С.Л. Анализ заболевания «Атрофии зрительного нерва у детей» по данным Белгородской области. *Вестник научных конференций*. 2016;12–1(16):76–7. [Kurakina ES, Speranskij SL. Analysis of the disease "Optic nerve atrophy in children" according to the data of the Belgorod region. *Bulletin of Scientific Conferences*. 2016;12–1(16):76–7 (In Russ).]
2. Федорова С.Н., Белова О.В. Структура и причины врожденных атрофий зрительного нерва в Хабаровском крае. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;S(38):225–7. [Fedorova SN, Belova OV. Structure and causes of congenital atrophy of the optic nerve in the Khabarovsk territory. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2004;S(38):225–7 (In Russ).]
3. Карушин О.И., Мулдашев Э.Р., Галимова В.У. Способ лечения атрофии зрительного нерва. *Патент РФ на изобретение*. 2001. № 2171099. [Karushin OI, Muldashev ER, Galimova VU. Sposob lechenija atrofil zritel'nogo nerva. *Patent RF na izobretenie*. 2001. No. 2171099 (In Russ).] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37876338> (Accessed 3 March 2021).
4. Кийко Ю.И., Амарян Т.Ю., Харитонов А.М. Воздействие на синокаротидную зону в восстановительном лечении больных и инвалидов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва. *Тез. докл. VI Всесоюз. съезда офтальмологов*. М., 1985:116–7. [Kijko YuI, Amarian TYu, Haritonova AM. Impact on the sinocarotid zone in the rehabilitation treatment of patients and invalids with diseases of the retina and optic nerve. *Abstracts of the VI All-Union Congress of Ophthalmol.* Moscow; 1985:116–7 (In Russ).]
5. Gramberg-Danielsen B. Improvement of vision as a consequence of ligation of the ophthalmic artery contribution to therapy of temporal arteritis and disturbances of the ocular blood supply. *Ophthalmologica*. 1982;184(2):72–7.
6. Абрамов В.Г., Вакурин Е.А., Курышева Н.И., Маркичева Н.А. Операция ревааскуляризации склеры при ОУГ. *Офтальмохирургия*. 1991;1:32–5. [Abramov VG, Vakurin EA, Kuryшева NI, Markicheva NA. Operation revascularization of the sclera at FNG. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1991;1:32–5 (In Russ).]
7. Новохатский А.С., Новак В.А. Экспериментальные исследования метода укрепления при введении аутокрови и гидрокортизона в теноново пространство. *Офтальмологический журнал*. 1988;8:481–3. [Novohatskij AS, Novak VA. Experimental studies of the strengthening method when introducing autokrovi and hydrocortisone into the tenon space. *Ophthalmologicheskij Zhurnal*. 1988;8:481–3 (In Russ).]
8. Jhompson FB. A simplified scleral reinforcement technique. *Am J Ophthalmol*. 1978;86(6):782–90.
9. Марченкова Т.Е. Способ лечения частичной атрофии зрительного нерва у детей. *Патент РФ на изобретение*. 2005. № 2261714. Бюл. 28. [Marchenkova TE. Sposob lechenija chas-tichnoj atrofil zritel'nogo nerva u detej. *Patent RF na izobretenie*. 2005. No. 2261714, Byul 28 (In Russ).] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37956541> (Accessed 3 March 2021).
10. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Темнов А.А., Миргородская С.А. Способ лечения атрофии зрительного нерва различной этиологии. *Патент РФ на изобретение*. 2013. № 2494712. Бюл. 28. [Belyj YuA, Tereshhenko AV, Temnov AA, Mirgorodskaya SA. Sposob lechenija atrofil zritel'nogo nerva razlichnoj jetiologii. *Patent RF na izobretenie*. 2013. No. 2494712, Byul 28 (In Russ).] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37517182> (Accessed 3 March 2021).
11. Шмырева В.Ф., Шмелева О.А. Реваскулярная декомпрессия зрительного нерва – новая операция на зрительном нерве при прогрессирующей глаукоматозной оптической нейропатии. *Вестник офтальмологии*. 2002;118(3):3–4. [Shmyreva VF, Shmeleva OA. Revascular decompression of the optic nerve – a new operation on the optic nerve in progressive glaucomatous optic neuropathy. *Vestnik Ophthalmologii*. 2002;118(3):3–4 (In Russ).]
12. Водовозов А.М., Кондаурова Л.С. Операция ревааскуляризации хориоидеи с мобилизацией двух русел кровоснабжения глаза. *Офтальмохирургия*. 1993;3:50–6. [Vodovozov AM, Kondaurova LS. Operation of choroid revascularization with the mobilization of two channels of blood supply to the eye. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1993;3:50–6 (In Russ).]
13. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Способ ревааскуляризации зрительного нерва. *Патент РФ на изобретение*. 2002. № 2185135. [Egorov VV, Sorokin EL, Smolyakova GP. Sposob revaskuljarizacii zritel'nogo nerva. *Patent RF na izobretenie*. 2002. No. 2185135 (In Russ).] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37891132> (Accessed 3 March 2021).
14. Джалиашвили О.А., Бойков Г.С. Опыт применения ревааскуляризации хориоидеи в комплексном лечении открытоугольной далеко зашедшей глаукомы. *Глаукома*. Л.; 1988:78–83 [Dzhaliashvili OA, Boikov GS. Opyt primenenija revaskuljarizacii horioidei v kompleksnom lechenii otkrytougol'noj dalekozashed-shej glaukomy. *Glaukoma*. Leningrad; 1988:78–83 (In Russ).]
15. Рекич Р. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента для лечения нейропатии зрительного нерва или врожденной атрофии зрительного нерва. *Патент РФ на изобретение*. 2018. № 2658461, Бюл. № 18. [Rekich R. Inhibitory angiotenzinprevrashhajushhego fermenta dlja lechenija nejropatii zritel'nogo nerva ili vrozhdonnoj atrofil zritel'nogo nerva. *Patent RF na izobretenie*. 2018. No. 2658461, Byul 18 (In Russ).] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41035867> (Accessed 3 March 2021).

УДК 616-006.6-036.88:311(571.54)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-71-76

Анализ смертности населения от злокачественных новообразований на региональном уровне

Б.С. Будаев¹, Л.П. Банзарова², О.Г. Богданова^{3, 4}, И.Ю. Тармаева⁵¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия;² Республиканский медицинский информационно-аналитический центр МЗ Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия;³ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, Россия,⁴ Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления, Улан-Удэ, Россия,⁵ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

Цель: оценка уровня и структуры смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в Республике Бурятия за 2009–2018 гг. **Материал и методы.** Анализировались данные форм федерального государственного статического наблюдения № 7 и № 35 и материалы Бурятского республиканского клинического онкологического диспансера. **Результаты.** В уровне и структуре смертности от ЗНО населения республики выявлены существенные гендерные различия. В мужской популяции отмечалось увеличение смертности от опухолей центральной нервной системы, предстательной железы, кожи, губы, полости рта, глотки и почек, в женской – от меланомы кожи, рака гортани, опухолей лимфатической и кроветворной тканей, ЗНО яичников и поджелудочной железы. **Заключение.** Несмотря на тенденцию к снижению смертности от ЗНО в Республике Бурятия онкологическая проблема остается актуальной в связи с ростом смертности по отдельным локализациям опухолей. У онкологической службы республики есть резервы по уменьшению смертности от основных форм ЗНО, которые могут быть обеспечены соответствующими мероприятиями.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, показатели смертности, Республика Бурятия

Поступила в редакцию 28.10.2020. Получена после доработки 04.06.2021. Принята к печати 11.07.2021

Для цитирования: Будаев Б.С., Банзарова Л.П., Богданова О.Г., Тармаева И.Ю. Анализ смертности населения от злокачественных новообразований на региональном уровне. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:71–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-71-76

Для корреспонденции: Богданова Ольга Георгиевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (665827, г. Ангарск, 12а-микрорайон, 3), доцент Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в/1); ORCID: 0000-0002-2358-2280; e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

Analysis of malignant neoplasms mortality rate of the population at the regional level

B.S. Budaev¹, L.P. Banzarova², O.G. Bogdanova^{3, 4}, I.Yu. Tarmaeva⁵¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia; ² Republican Medical Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia; ³ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia; ⁴ East Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude, Russia;⁵ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Objective: The estimation of the level and structure of malignant neoplasms (MNP) mortality level in Republic of Buryatia for the period from 2009 to 2018. **Methods:** Statistical data of forms No. 7 and No. 35 of federal statistical observation and materials by Republican Clinical Oncological Dispensary. **Results:** Significant gender differences were defined in the level and structure of MNP mortality rate among population of the republic. The increase in mortality rate caused by tumor of the central nervous system, prostate, skin, lip, oral cavity, throat and kidneys was registered among men population. The increase in mortality rate among women was caused by skin melanoma, laryngeal cancer, lymphoma, hematopoietic tumor, ovarian and pancreatic cancer. **Conclusions:** Despite the downward trend in the MNP death rate in Republic of Buryatia the oncological problem is still urgent because of the increase in death rate due to separate tumor localizations. The oncological service of the Republic has reserve to decrease death rate from general forms of MNP which can be supported by relevant activities.

Keywords: malignant neoplasms, mortality rates, Republic of Buryatia

Received 28 October 2020; Revised 4 June 2021; Accepted 11 July 2021

For citation: Budaev BS, Banzarova LP, Bogdanova OG, Tarmaeva IYu. Analysis of malignant neoplasms mortality rate of the population at the regional level. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:71–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-71-76

Corresponding author: Olga G. Bogdanova, MD, PhD, senior researcher, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (3 12a-microdist., Angarsk, 665827, Russian Federation), associate professor, East Siberia State University of Technology and Management (1/40v Klyuchevskaya St., Ulan-Ude 670013, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2358-2280; e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют социально-значимую проблему современного общества, будучи одной из основных причин смертности и инвалидизации населения, как во всем мире [1–5], так и в Российской Федерации [6–9]. Значительный удельный вес утраты трудоспособности, связанной с этой патологией, выходит за рамки сугубо медицинской проблемы [7, 10]. Не стало исключением здесь и население Республики Бурятия, где смертность от ЗНО занимала в структуре общей смертности второе, а в структуре инвалидности взрослого населения – первое место.

Целью настоящего исследования стала оценка уровня и структуры смертности от ЗНО среди населения Республики Бурятия за 2009–2018 гг.

Материал и методы

Изучение показателей смертности проводилось по возрастно-половым группам и причинам смерти в соответствии международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Анализировались данные форм федерального государственного статического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях», № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Бурятия и материалы Бурятского республиканского клинического онкологического диспансера. Полученные данные выражались в средних арифметических (М) и 95 % доверительном интервале (ДИ) в пересчете на 100 тыс. соответствующего населения.

Результаты исследования

«Грубые» показатели смертности населения Республики Бурятия от ЗНО [C00–C96] в 2014–2018 гг. превысили аналогичные данные предыдущего пятилетия, как среди мужского, так и среди женского населения. При этом темп прироста смертности в 2018 г. к уровню 2009 г. в мужской популяции был выше, чем в женской (табл. 1).

В 2009 г. в первую десятку наиболее частых причин смерти от ЗНО на 100 тыс. населения Республики Бурятия входили следующие локализации: трахея, бронхи и легкое – 34,3 (РФ – 36,2), молочная железа – 23,6 (РФ – 30,8), желудок – 23,4 (РФ – 25), шейка матки – 15 (РФ – 8,1), ободочная кишка – 12,7 (РФ – 15,2), поджелудочная железа – 10,3 (РФ – 10,8), яичники – 9,3 (РФ – 10,2), прямая кишка, ректосигмоидное соединение и анус – 8,5 (РФ – 11,9), печень и внутрипеченочные желчные протоки – 8,4 (РФ – 5,9) и предстательная железа – 8,1 (РФ – 15,2). Превышение среднероссийских показателей в республике наблюдалось по ЗНО шейки матки (в 1,9 раза), печени и внутрипеченочных желчных протоков (на 42,4 %), пищевода (на 55,3 %), костей и суставов (на 72,7 %).

В 2018 г. в структуре смертности населения России от ЗНО наибольший удельный вес на 100 тыс. населения составили опухоли трахеи, бронхов и легкого (34,6), желудка (19), ободочной кишки (15,9), молочной железы (15,1), поджелудочной железы (12,5) и прямой кишки (11), а в Республике Бурятия – опухоли трахеи, бронхов и легкого (36,4), желудка (21,8), шейки матки (16,3), предстательной железы (14,7), молочной железы (12,7), ободочной кишки (12,5), яичников (12,2), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (10,1), поджелудочной железы (10,1), пищевода (8,2), печени и внутрипеченочных желчных протоков (7,6). Превышение среднероссийских показателей наблюдалось при ЗНО трахеи, бронхов и легкого (на 5,2 %), желудка (на 12,8 %), шейки матки (в 2 раза), яичников (на 28,4 %), пищевода (в 1,7 раза), печени и внутрипеченочных желчных протоков (на 11,8 %), гортани (на 7,4 %), костей и суставов (на 43 %), других новообразований матки (на 60,9 %) и почек (в 2,2 раза).

В динамике в 2009–2018 гг. в республике зарегистрирован рост смертности от ЗНО губы, полости рта и глотки (на 34,1 %), пищевода (на 12,3 %), прямой кишки (на 18,8 %), гортани (на 31,8 %), трахеи, бронхов и легкого (на 6,1 %), меланомы кожи (на 21,4 %) и кожи без меланомы (на 28,6 %), мезотелиальных и мягких тканей (на 5 %), шейки матки (на 8,7 %), яичников (на 31,2 %), предстательной железы (в 1,8 раза), почек (на 37,8 %), мочевого пузыря (на 25 %), мозговых оболочек, головного, спинного мозга и других частей центральной нервной системы (на 60 %), а также лимфатической и кроветворной тканей (на 21 %). Наиболее значимое снижение смертности произошло при ЗНО тонкого кишечника (в 8 раз), костей и суставов (на 47,4 %). Также снизилась смертность от рака желудка (на 6,8 %), печени и внутрипеченочных желчных протоков (на 9,5 %) и поджелудочной железы (на 1,9 %).

В Республике Бурятия, как и в целом по стране, на первом месте в структуре онкологической смертности находились опухоли молочной железы – 14,1 % (РФ – 16,2 %). Далее следовали опухоли желудка (10,3 %, РФ – 8,4 %), трахеи, бронхов и легкого (10,3 %, РФ – 7,3 %), шейки матки (9,4 %, РФ – 4,7 %), ободочной кишки (8,1 %, РФ – 9,8 %), яичника (7,1 %, РФ – 5,5 %), поджелудочной железы (5,8 %, РФ – 6,8 %), прямой кишки (5,6 %, РФ – 5,7 %), лимфатической и кроветворной тканей (4,6 %, РФ – 6 %), мочевыделительной системы (3,6 %, РФ – 3,3 %).

Структура смертности от ЗНО мужского и женского населения в республике имела существенные различия. Более четверти (27,3 %) случаев смерти мужчин были обусловлены раком трахеи, бронхов и легкого (РФ – 25,9 %), далее следовали опухоли желудка (12,5 %, РФ – 10,4 %), предстательной железы (7,1 %, РФ – 8,2 %), мочевыделительной системы (7 %, РФ – 6,6 %), пищевода (6,4 %, РФ – 3,5 %), ободочной (5,2 %, РФ – 6,4 %) и прямой (5 %, РФ – 5,3 %) кишок, поджелудочной железы (4,8 %, РФ – 5,8 %), печени (4,7 %, РФ – 3,7 %),

Таблица 1

Динамика «грубых» показателей смертности населения Республики Бурятия от ЗНО в 2009–2018 гг.

Код МКБ-10	М (95 % ДИ), на 100 тыс. населения						Темп прироста/убыли: 2009–2018 гг., %			
	2009–2013 гг.			2014–2018 гг.						
	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	муж.	жен.	
C00–C96	174,16 (172,04–176,28)	193,96 (191,67–196,25)	156,30 (152,82–159,78)	178,08 (175,20–180,96)	195,80 (191,91–199,69)	161,90 (159,22–164,58)	7,55	8,58	6,28	
C00–C13	5,10 (4,80–5,40)	7,44 (6,70–8,18)	2,94 (2,70–3,18)	5,02 (4,85–5,19)	7,28 (6,92–7,64)	2,94 (2,84–3,04)	34,15	44,07	12,50	
C15	6,18 (5,77–6,59)	10,16 (9,55–10,77)	2,60 (2,22–2,98)	7,16 (6,82–7,50)	11,18 (10,68–11,68)	3,54 (3,23–3,85)	12,33	22,22	–9,76	
C16	22,80 (28,92–31,52)	30,22 (28,92–31,52)	16,10 (15,59–16,61)	20,42 (19,93–20,91)	25,66 (25,26–26,06)	15,66 (14,77–16,55)	–6,84	–11,26	–1,10	
C17	0,62 (0,56–0,68)	0,80 (0,70–0,90)	0,46 (0,38–0,54)	0,66 (0,48–0,84)	0,72 (0,50–0,94)	0,46 (0,27–0,65)	–87,50	–77,78	–100,00	
C18	10,50 (9,90–11,10)	9,48 (8,88–10,08)	11,42 (10,52–12,32)	10,84 (10,44–11,24)	9,88 (9,61–10,15)	11,76 (11,19–12,33)	–1,57	–6,84	2,94	
C19–C21	8,30 (8,20–8,40)	8,50 (8,17–8,83)	8,16 (7,83–8,49)	8,44 (8,07–8,81)	8,82 (8,39–9,25)	8,10 (7,69–8,51)	18,82	6,06	32,88	
C22	7,30 (6,91–7,69)	9,64 (9,02–10,26)	5,18 (4,69–5,67)	6,98 (6,73–7,23)	9,18 (8,91–9,45)	4,98 (4,41–5,55)	–9,52	–2,97	–18,84	
C25	9,82 (9,67–9,97)	11,08 (10,84–11,32)	8,64 (8,33–8,95)	10,44 (10,04–10,84)	11,04 (10,49–11,59)	9,88 (9,39–10,37)	–1,94	–12,28	8,60	
C32	2,68 (2,49–2,87)	4,92 (4,47–5,37)	0,64 (0,57–0,71)	3,22 (3,08–3,36)	6,16 (5,84–6,48)	0,34 (0,26–0,42)	31,82	32,50	0,00	
C33, C34	32,92 (32,61–33,23)	52,32 (51,36–53,28)	15,46 (14,82–16,10)	33,00 (31,65–34,35)	51,64 (49,08–54,20)	16,06 (15,53–16,59)	6,12	3,09	13,29	
C40, C41	1,36 (1,23–1,49)	1,40 (1,26–1,54)	1,40 (1,28–1,52)	0,78 (0,69–0,87)	0,96 (0,79–1,13)	0,67 (0,59–0,76)	–47,37	–45,00	–46,11	
C43	1,50 (1,41–1,59)	1,44 (1,26–1,62)	1,56 (1,34–1,78)	1,52 (1,41–1,63)	1,64 (1,46–1,82)	1,15 (0,76–1,54)	21,43	–14,50	118,75	
C44	1,04 (0,95–1,13)	1,18 (0,96–1,40)	1,00 (0,88–1,12)	0,88 (0,84–0,92)	0,98 (0,77–1,19)	0,48 (0,26–0,70)	28,57	116,67	–25,00	
C49	1,86 (1,73–1,99)	1,90 (1,68–2,12)	1,80 (1,56–2,04)	2,18 (2,06–2,30)	2,27 (2,09–2,44)	2,11 (1,97–2,24)	5,00	–11,25	33,75	
C50	16,68 (14,41–18,95)	0,12 (0,08–0,16)	23,36 (22,58–24,14)	12,82 (12,51–13,13)	0,16 (0,09–0,23)	24,36 (23,81–24,91)	–46,19	≠	2,97	
C53	–	–	14,42 (13,76–15,08)	–	–	15,96 (15,60–16,32)	–	–	8,67	
C54	–	–	5,76 (5,05–6,47)	–	–	6,16 (5,92–6,40)	–	–	–31,65	
C56	–	–	11,38 (10,84–11,92)	–	–	9,66 (9,06–10,26)	–	–	31,18	
C61	–	9,82 (9,13–10,51)	–	–	13,16 (12,80–13,52)	–	–	81,48	–	
C64	5,66 (5,32–6,00)	7,40 (6,88–7,92)	4,06 (3,64–4,48)	5,92 (5,74–6,10)	7,44 (7,21–7,67)	4,56 (4,35–4,77)	37,78	43,64	30,56	
C67	3,64 (3,41–3,87)	5,84 (5,48–6,20)	1,72 (1,57–1,87)	3,82 (3,52–4,12)	5,86 (5,39–6,33)	1,96 (1,75–2,17)	25,00	29,41	0,00	
C70–C72	3,74 (3,40–4,08)	3,84 (3,25–4,43)	3,70 (3,15–4,25)	4,06 (3,85–4,27)	4,06 (3,69–4,27)	4,02 (3,63–4,41)	60,00	150,00	10,81	
C81–C96	6,54 (6,17–6,91)	6,98 (6,57–7,39)	6,12 (5,61–6,63)	7,92 (7,48–8,36)	8,36 (7,94–8,78)	7,52 (6,85–8,19)	20,97	4,48	40,35	

губы, полости рта и глотки (4,1 %, РФ – 5,1 %), лимфатической и кроветворной ткани (3,4 %, РФ – 5 %). В целом структура онкологической смертности мужчин была схожа с общероссийской, за исключением ЗНО пищевода, которые разместились на пятом ранговом месте, а удельный вес рака бронхолегочной, мочевыделительной систем, желудка и печени был выше, чем в среднем по стране. У мужчин в динамике за 10 лет наблюдался рост «грубого» показателя смертности от ЗНО губы, полости рта и глотки [C00–C13], пищевода [C15], прямой кишки [C19–C21], гортани [C32], трахеи, бронхов и легкого [C33, C34], кожи без меланомы [C44], предстательной железы [C61], почек [C64], мочевого пузыря [C67], мозговых оболочек, головного, спинного мозга и других частей центральной нервной системы [C70–C72], лимфатической и кроветворной тканей [C81–C96] (табл. 1).

Среди мужчин в возрасте до 29 лет причины онкологической смертности были представлены единичными случаями опухолей головного и спинного мозга, кроветворной и лимфатической тканей, костей. В возрасте 30–39 лет также регистрировались смерти от ЗНО кроветворной и лимфатической тканей и центральной нервной системы, но чаще – от опухолей трахеи, бронхов и легкого (23,5 %) и желудка (11,8 %). У 40–49-летних преобладали опухоли органов дыхания (20,4 %), желудка (16,6 %) и пищевода (5,5 %). Причинами смерти при ЗНО в возрасте 50–59 лет чаще становились рак легкого (17,6 %), желудка (16,3 %), пищевода (5,8 %), простаты (5,4 %) и ободочной кишки (4,1 %). В возрасте 60–69 лет среди основных причин онкологической смертности фигурировали рак легкого (22,7 %), желудка (10,1 %), пищевода (8 %) и ободочной кишки (6,2 %). Мужчины старше 70 лет погибали от рака легкого (18,3 %), желудка (14 %), простаты (12,3 %), ободочной кишки (6,3 %) и пищевода (2,5 %).

Структура смертности от ЗНО среди женщин республики отличалась от общероссийской тем, что вслед за раком молочной железы располагались опухоли ободочной кишки (9,8 %), желудка (8,4 %), трахеи, бронхов и легкого (7,3 %), поджелудочной железы (6,8 %), лимфатической и кроветворной тканей (6 %), прямой кишки (5,7 %), яичника (5,5 %), тела (5 %) и шейки (4,7 %) матки. С 2009 г. регистрировался рост «грубого» показателя смертности от ЗНО губы, полости рта и глотки [C00–C13], ободочной кишки [C18], прямой кишки [C19–C21], поджелудочной железы [C25], трахеи, бронхов и легкого [C33, C34], меланомы кожи [C43], опухолей мягких тканей [C49], молочной железы [C50], шейки матки [C53], яичников [C56], почек [C64], мочевого пузыря [C67], центральной нервной системы [C70–C72], лимфатической и кроветворной тканей [C81–C96] (табл. 1).

Наиболее частыми основными причинами смерти при ЗНО у женщин в возрасте до 29 лет были раки шейки матки (33,3 %), молочной железы (16,7 %) и желудка (16,7 %). Онкологическая смертность 30–39-лет-

Таблица 2
Динамика стандартизованного показателя смертности (СПС) от ЗНО в Республике Бурятия в 2009–2018 гг.

Год	СПС, на 100 тыс. населения					
	Республика Бурятия			Российская Федерация		
	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.
2009	139,2	191,3	110,7	125,2	182,2	92,2
2010	131,5	193,1	96,6	124,0	180,2	91,4
2011	137,6	193,5	105,3	120,2	173,9	88,9
2012	133,6	186,0	104,5	117,7	169,3	87,5
2013	131,7	178,0	105,3	116,8	167,5	87,0
2014	127,3	176,6	100,2	114,6	164,2	85,4
2015	123,8	162,2	101,6	114,8	164,0	85,7
2016	126,8	177,5	98,1	112,8	162,1	83,6
2017	128,1	175,9	101,0	109,0	155,6	81,2
2018	130,7	179,9	103,2	108,6	155,3	80,6
ТПУ, %*	–6,11	–5,96	–6,78	–13,26	–14,76	–12,58

* Темп прироста/убыли.

них, как правило, была обусловлена раками шейки матки (40,5 %), молочной железы (13,5 %), желудка (10,8 %) и ободочной кишки (5,4 %). В возрасте 40–49 лет также чаще регистрировались раки шейки матки (33,3 %), молочной железы (25,3 %), желудка (5,3 %) и ободочной кишки (5,3 %). В 50–59 лет на первое место выходил рак молочной железы (25,1 %), далее следовали раки шейки матки (10,2 %), желудка (6,5 %), ободочной кишки (5,3 %) и яичника (5,3 %). В возрасте 60–69 лет среди причин смерти от ЗНО продолжал лидировать рак молочной железы (14,4 %), а на раки желудка, прямой кишки и шейки матки приходилось 8,8, 8,8 и 5,9 %, соответственно. Женщины старше 70 лет с одинаковой частотой (10,7 %) умирали от рака молочной железы, прямой кишки и меланомы кожи и несколько реже – от новообразований почки (9 %) и ободочной кишки (7,4 %).

Стандартизованный показатель смертности населения от ЗНО в Республике Бурятия в 2018 г. превысил среднероссийский на 20,3 %, в том числе среди мужчин – на 15,8 %, а среди женщин – на 28 % (табл. 2).

При сравнении стандартизованных показателей за 5-летние периоды у мужчин на фоне снижения смертности от ЗНО в целом [C00–C96] увеличились показатели смертности от ЗНО губы, полости рта и глотки [C00–C13], пищевода [C15], предстательной железы [C61], почек [C64], мочевого пузыря [C67]. Смертность от опухолей центральной нервной системы [C81–C96] возросла в республике в 2,3 раза (табл. 3). В целом же по стране увеличение касалось только ЗНО предстательной железы – рост на 13,9 %.

Среди женского населения наблюдалось снижение общего стандартизованного показателя смертности [C00–C96] и рост смертности от ЗНО прямой кишки [C19–C21], поджелудочной железы [C25], трахеи,

бронхов и легкого [С33, С34], меланомы кожи [С43], раков яичника [С56], почек [С64], новообразований лимфатической и кроветворной тканей [С81–С96] (табл. 3). В целом же по стране смертность среди женщин увеличилась от ЗНО губы, полости рта и глотки (на 19,7%) и поджелудочной железы (на 5,6%).

Обсуждение полученных данных

Таким образом, динамика смертности от ЗНО по Республике Бурятия в целом была сопоставима с общероссийской, т.е. к 2018 г. наблюдалось ее снижение, но более медленными темпами, и стандартизованный показатель смертности на протяжении всего анализируемого периода был выше, чем в Российской Федерации. Мужское население республики чаще умирало от рака легкого, желудка, предстательной железы, органов мочевыделительной системы, пищевода, ободочной и прямой кишок, поджелудочной железы и печени. У женщин после рака молочной железы наиболее высокую долю в структуре смертности от ЗНО составляли раки желудка, легкого, шейки матки, ободочной кишки и яичников.

По всем категориям новообразований смертность мужчин оказалась выше, чем смертность женщин за исключением рака ободочной кишки, смертность от которого среди женщин была большей на протяжении всего периода наблюдения: от 5% в 2016 г. до 62% в 2011 г. И среди мужчин, и среди женщин Республики Бурятия в динамике отмечается рост смертности от опухолей многих локализаций. Анализ ее динамики среди мужчин свидетельствует о значительном приросте стандартизованного показателя смертности от ЗНО центральной нервной системы [С70–С72], предстательной железы [С61], губы, полости рта и глотки [С00–С13], почек [С64], а у женщин – от меланомы кожи [С43], опухолей лимфатической и кроветворной тканей [С81–С96], яичников [С56] и поджелудочной железы [С25] (табл. 3).

Несмотря на тенденцию к снижению смертности от ЗНО в Республике Бурятия онкологическая проблема остается актуальной в связи с ростом смертности по отдельным локализациям опухолей. У онкологической службы республики есть резервы по уменьшению смертности от основных форм ЗНО, которые могут быть обеспечены соответствующими мероприятиями. Остается актуальным ведение популяционно-ракового регистра, который позволит обеспечить адекватную маршрутизацию пациентов с подозрением на ЗНО, диагностику и противоопухолевое лечение в условиях специализированной медицинской организации с последующим диспансерным наблюдением онкологических больных.

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. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893–907.
2. Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer.* 2016;115(9):1147–55.
3. Horie K, Tsuchiya T, Iinuma K, Maekawa Y, Nakane K, Kato T, et al. Risk factors and incidence of malignant neoplasms after kidney transplantation at a single institution in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(11):1323–30.
4. Guo XL, Fu ZT, Sun JD, Lu ZL, Zhang JY, Chu J, et al. Trend of mortality and decomposition on malignant tumors in Shandong province, 1970–2013. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2019;40(8):924–9.
5. Ибраимова А.Д., Насирова Н.М., Болбачан К.Н. Тенденции распространенности злокачественных новообразований молочной железы в Киргизской Республике. *Бюллетень науки и практики.* 2019;5(12):163–70. [Ibraimova AD, Nasirova NM, Bolbachan KN. Trends in the prevalence of breast cancer in the Kyrgyz Republic. *Bulletin of Science and Practice.* 2019;5(12):163–70 (In Russ).] doi: 10.33619/2414-2948/49
6. Аскарров Р.А., Карелин А.О., Лакман И.А., Розанова Л.Ф., Аскарова З.Ф. Сегментация территорий Республики Башкортостан по уровню смертности от злокачественных новообразований. *Здравоохранение РФ.* 2019;63(1):4–13. [Askarov RA, Karelin AO, Lakman IA, Rozanova LF, Askarova ZF. Segmentation of territories of the Republic of Bashkortostan on the level of mortality from malignant neoplasms. *Health Care of the Russian Federation.* 2019;63(1):4–13 (In Russ).]
7. Казанцева М.В. Актуальные проблемы и пути совершенствования онкологической службы Краснодарского края. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014;22(1):22–3. [Kazantseva MV. The actual issues and means of development of oncological service of the Krasnodarskiy krai. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2014;22(1):22–3 (In Russ).]
8. О А.С., Косых Н.Э., Белова Т.А., Апанасевич В.И. Региональные тенденции распространения рака молочной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;1:47–51. [O AS, Kosykh NE, Belova TA, Apanasevich VI. Regional trends in the spread of breast cancer. *Pacific Medical Journal.* 2018;1:47–51 (In Russ).]
9. Кучумов В.В., Ляпкало А.А., Медведева О.В. Актуальность проблемы профилактики злокачественных новообразований для Рязанской области. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2014;22(1):72–6. [Kuchumov VV, Lyapkalo AA, Medvedeva OV. Urgent character of cancer prophylaxis in Ryazan region. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2014;22(1):72–6 (In Russ).]
10. Чеботарькова С.А. Злокачественные новообразования и факторы риска у работающих на канцерогенно-опасных производствах. *Здравоохранение РФ.* 2013;3:55–6 [Chebotar'kova SA. Malignant neoplasms and risk factors in workers in carcinogenic hazardous industries. *Health Care of the Russian Federation.* 2013;3:55–6 (In Russ).]

УДК 617.758.1-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-77-78

Хирургическое лечение косоглазия у детей в Приморском крае

В.Я. Мельников¹, Е.С. Можилевская², В.В. Титовец², Л.С. Храменкова²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

В Российской Федерации за 2019 г. зарегистрирован 594631 ребенок до 14 лет с впервые установленными болезнями мышц глаза, нарушениями содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции, в том числе в Дальневосточном федеральном округе зарегистрировано 37055 и в Приморском крае – 8537 таких детей. На базе детского офтальмологического отделения (микрохирургии глаза) глаза ККБ № 2 с 1 января по 25 декабря 2019 г. высокотехнологичную медицинскую помощь получил 1271 ребенок, в том числе 210 детей (112 мальчиков и 98 девочек) были прооперированы по поводу косоглазия. При профилактическом осмотре ребенка до года и диагностике младенческой формы косоглазия в клиническую практику детских офтальмологов лечебно-профилактических учреждений Приморского края необходимо внедрить обязательное ультразвуковое исследование глаз. Данное дообследование осуществляется в детском офтальмологическом отделении ККБ № 2 по полису обязательного медицинского страхования в консультативном режиме, в том числе и при планировании оперативного вмешательства.

Ключевые слова: косоглазие, дети, высокотехнологичная медицинская помощь

Поступила в редакцию 02.04.2021. Получена после доработки 12.05.2021. Принята к печати 06.08.2021

Для цитирования: Мельников В.Я., Можилевская Е.С., Титовец В.В., Храменкова Л.С. Хирургическое лечение косоглазия у детей в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:77–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-77-78

Для корреспонденции: Можилевская Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач детского офтальмологического отделения Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55); ORCID 0000-0002-1706-9472; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

Surgical treatment of strabismus in children in Primorsky Region

V.Ya. Melnikov,¹ E.S. Mojilevskaya,² V.V. Titovec,² L.S. Khramenkova²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Summary: 594,631 children under 14 years old were registered in Russian Federation in 2019 to have eye muscles disease, friendly eye movement disorder, accommodation and refraction. There were 37,055 children in Far Eastern District and 8,537 children in Primorsky region having such diseases. 1,271 children received high-tech medical care in Children Ophthalmological Department (eye microsurgery) Regional Clinical Hospital No. 2 from the 1st of January to 25th of December 2019, including 210 children (112 boys and 98 girls) operated on strabismus. During a preventive examination of a babies under one year and diagnosing infant form of strabismus it is necessary to introduce a mandatory ultrasound eyes' examination into a clinical practice of child ophthalmologists in Primorsky region. This additional examination is conducted in Children Ophthalmological Department of Regional Clinical Hospital No. 2 under compulsory health insurance as a consultation, including when planning a surgery.

Keywords: strabismus, children, high-tech medical care

Received 2 April 2021; Revised 12 May 2021; Accepted 6 August 2021

For citation: Melnikov VYa, Mojilevskaya ES, Titovec VV, Khramenkova LS. Surgical treatment of strabismus in children in Primorsky Region. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:77–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-77-78

Corresponding author: Ekaterina S. Mozhelevskaya, MD, PhD, Ophthalmology Department (eye microsurgery), Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation); ORCID 0000-0002-1706-9472; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

Распространенность косоглазия среди населения различных стран мира колеблется в пределах 0,5–5 % [1]. В странах Америки частота любого косоглазия, экзотропии и эзотропии составляет 1,93, 1,23 и 0,77 %, соответственно. В России по отчетным формам федерального статистического наблюдения за 2019 г. зарегистрирован 594631 ребенок до 14 лет с впервые установленными болезнями мышц глаза, нарушениями содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции. В том числе в Дальневосточном федеральном округе зарегистрировано 37055 и в Приморском крае – 8537 таких детей [2].

С 2005 г. в нашей стране введено понятие высокотехнологичной медицинской помощи. Этот вид медицинских услуг при глазных болезнях доступен в детском

офтальмологическом отделении ККБ № 2. Основное заболевание, подпадающее под эту категорию медицинской помощи – паралитическое косоглазие. Для оперативного лечения паралитического косоглазия используются новейшие достижения хирургической техники – пластика глазодвигательных мышц.

С 1 января 2018 г. в силу вступил приказ МЗ РФ от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», согласно которому ребенок осматривается врачом-офтальмологом на первом году жизни в месячном и далее – в трехлетнем возрасте. Проведение профилактических осмотров у детей до года способствует раннему выявлению аномалий рефракции и сопутствующей

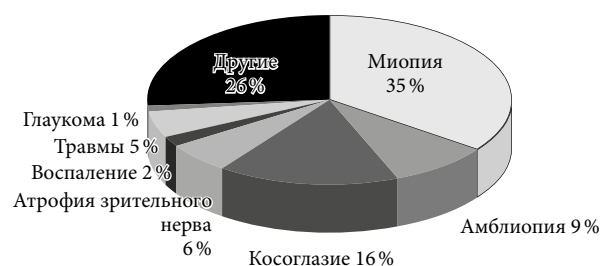


Рис. Структура заболеваемости по данным детского офтальмологического отделения ККБ № 2 в 2019 г.

глазной патологии, такой как амблиопия, блефароптоз, коррекция которых считается необходимым условием формирования зрительного анализатора [3]. В настоящее время кабинеты охраны зрения детей Приморья направляют пациентов с косоглазием на оперативное лечение в любом возрасте, в том числе до трех лет. По нашим данным, 11 % детей старше 15 лет сами обращаются к офтальмологам по поводу страбизма. Эти пациенты обычно приезжают из отдаленных мест региона для исправления вторичного косоглазия или поступают на последний этап лечения его сложных видов.

На базе детского офтальмологического отделения (микрохирургии глаза) глаза ККБ № 2 с 1 января по 25 декабря 2019 г. высокотехнологичную медицинскую помощь получил 1271 ребенок, в том числе 210 детей (112 мальчиков и 98 девочек) были прооперированы по поводу косоглазия. Таким образом, косоглазие составило значительную часть в общей структуре детской офтальмологической заболеваемости (рис.). Распределение по возрастным категориям: 1–3 года – 19, 4–6 лет – 71, 7–14 лет – 89 и 15–18 лет – 31 ребенок; распределение по нозологиям: содружественное сходящееся косоглазие – 54 % (113/210), расходящееся косоглазие – 38 % (49/210) и паралитическое косоглазие – 8 % (18/210).

Нарушение рефракции, например миопия, способствует развитию экзотропии. Косоглазие чаще встречается у детей с амблиопией, чем у детей с анизометропической рефракцией, – до 25 % случаев. При паралитическом косоглазии без своевременного лечения возникают вторичные функциональные и морфологические изменения в глазодвигательной системе, что усложняет хирургическую тактику в более позднем возрасте [4, 5]. По мнению R. Kekunnaya et al. [6], хирургическую коррекцию косоглазия необходимо выполнить до 24-го месяца жизни, несмотря на важность очковой коррекции и консервативного лечения амблиопии. Речь в первую очередь идет о младенческой форме косоглазия. Как известно, закладка экстраокулярных мышц происходит с 8-й недели до 7-го месяца внутриутробного развития [7]. Нарушение формирования мышечного аппарата глазного яблока в этот период приводит к появлению косоглазия с рождения, которое не проходит к шести-месячному возрасту. У необследованных пациентов с данной патологией повышается вероятность возникновения ретинобластомы. Так, в Приморском крае за год выявляется два новых случая ретинобластомы,

и в одном из них, как правило, имеется косоглазие. Часть из таких детей успевает получить консервативное лечение косоглазия, и ретинобластома у них диагностируется после третьего года жизни.

Заключение

Младенческая форма косоглазия – состояние, развивающееся в течение первых 6 месяцев жизни ребенка, – подвергается оперативному лечению в ККБ № 2 в максимально ранние сроки – до 2-летнего возраста. При профилактическом осмотре ребенка до года и диагностике младенческой формы косоглазия в клиническую практику детских офтальмологов лечебно-профилактических учреждений Приморского края необходимо внедрить обязательное ультразвуковое исследование глаз. Данное дообследование осуществляется в детском офтальмологическом отделении ККБ № 2 по полису обязательного медицинского страхования в консультативном режиме, в том числе и при планировании оперативного вмешательства.

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

- Hashemi H, Yekta A, Jafarzadehpour E, Ostadimoghaddam H, Es-hrati B, Mohazzab-Torabi S, et al. The prevalence of strabismus in 7-year-old schoolchildren in Iran. *Strabismus*. 2015;23:1–7.
- Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Заболеваемость всего населения России в 2019 году. *Статистические материалы. Часть II*. М., 2019:49–50. [Alexandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, Tyurina EM, Oskov YuI, Shelepova EA. The incidence of the total population of Russia in 2019. *Statistical Materials. Part II*. Moscow; 2019:49–50 (In Russ).]
- Мельников В.Я., Можилевская Е.С., Титовец В.В., Храменкова Л.С. Оценка результатов хирургического лечения блефароптоза в детском офтальмологическом центре г. Владивостока. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2020;4:88–9. [Melnikov VYa, Mogilevskaya ES, Titovets VV, Khromenkova LS. Evaluation of the results of surgical treatment of blepharoptosis in the children's ophthalmological center of Vladivostok. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:88–9 (In Russ).]
- Можилевская Е.С., Титовец В.В., Быкова Г.А., Мельников В.Я. Оптимизация хирургического лечения прогрессирующей миопии и экзофории у детей Приморского края. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2020;3:86–7. [Mogilevskaya ES, Titovets VV, Bykova GA, Melnikov VYa. Optimization of surgical treatment of progressive myopia and exophoria in children of Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:86–7 (In Russ).]
- Анцiferова Н.Г., Пузыревский К.Г., Плисов И.Л. Хирургическое лечение экзофории с V-синдромом. *Вестник НГУ*. 2012;10(5):148–52. [Antsiferova NG, Puzyrevsky KG, Plisov IL. Surgical treatment of exophoria with V-syndrome. *Bulletin of the NSU*. 2012;10(5):148–52 (In Russ).]
- Kekunnaya R, Chandrasekharan A, Sachdeva V. Management of strabismus in myopes. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(3):298–306.
- Reva GV, Lemesko TN, Albrandt KF, Mozhilevskaya ES, Baldaev SN, Vershinina SS, et al. Development, structure, pathology, biochemistry of the glassbody of the human eye. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;5. doi: 10.17513/spno.26961

УДК 616.342-002.44:614

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-79-82

Оценка качества жизни пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Д.В. Бондарева, Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, О.А. Халаимова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Цель: сравнение показателей качества жизни (КЖ) пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) в фазе обострения при стационарном и амбулаторном лечении. **Материал и методы.** Основную группу составили 30 пациентов с обострением ЯБ ДПК, проходивших стационарное лечение. Группу сравнения сформировали 30 человек с аналогичным диагнозом, проходивших амбулаторное лечение. Возраст исследуемых варьировал от 20 до 55 лет. Оценка качества жизни осуществлялась с помощью короткой версии опросника по качеству жизни MOS-SF 36. **Результаты.** До начала лечения у госпитализированных выявлено достоверное различие по двум шкалам КЖ по сравнению с амбулаторными пациентами: уровень ролевого физического функционирования был значимо ниже на 12,4 %, а социального функционирования – на 12,9 %, что свидетельствовало о более тяжелом состоянии госпитализированных. В динамике лечения у стационарных пациентов выявлен достоверный прирост оценки ролевого физического функционирования, жизненной силы и ролевого эмоционального функционирования. У лиц, проходивших амбулаторное лечение, показатели КЖ через две недели остались на прежнем уровне. **Заключение.** Выбор тактики лечения больных ЯБ ДПК имеет отношение к качеству их жизни. Стационарное лечение можно рассматривать как форму терапии, поддерживающую психофизическое благополучие пациента. Оценка и мониторинг качества жизни пациентов с ЯБ ДПК может предоставить возможность для определения приоритетов и целенаправленного планирования программы здравоохранения для выполнения эффективных действий и, как следствие, улучшения качества жизни получателей медицинских услуг.

Ключевые слова: качество жизни, MOS-SF 36, язвенная болезнь, стационарное лечение, амбулаторное лечение

Поступила в редакцию 16.12.2020. Получена после доработки 19.02.2021. Принята к печати 16.08.2021

Для цитирования: Бондарева Д.В., Камышникова Л.А., Ефремова О.А., Халаимова О.А. Оценка качества жизни пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-79-82

Для корреспонденции: Бондарева Дарья Викторовна – студентка Медицинского института НИУ БелГУ (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85); ORCID: 0000-0001-5567-9151; e-mail: dariabond99@gmail.com

Evaluation of quality of life of patients with peptic ulcer disease of duodenum

D.V. Bondareva, L.A. Kamyshnikova, O.A. Efremova, O.A. Khalaimova

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Objective: The comparison of the quality of life indicators (QL) in patients having peptic ulcer disease of the duodenum (PUDD) during exacerbation period in in-patient and ambulatory care. **Methods:** Main group consisted of 30 patients having exacerbation of PUDD receiving in-patient treatment. The age of studied patients varied from 20 to 55 years old. The estimation of the quality of life was conducted using short questionnaire on life quality MOS-SF 36. **Results:** Before the beginning of treatment the reliable difference between two QL scales was detected. Compared with ambulatory patients the level of physical role functioning was significantly lower – 12.4 %, social functioning – 12.9 % lower. It indicated more critical condition of the hospitalized person. A reliable growth of the estimate of physical role functioning, life force and emotional role functioning was detected among in-patients in therapy dynamics. Out-patients QL indicators remained stagnant after two weeks of treatment. **Conclusion:** The choice of treatment of PUDD patients relates to the quality of their life. In-patient treatment can be considered as the form of therapy maintaining psychological and physical well-being of the patient. The estimation and monitoring of PUDD patients' quality of life can provide an opportunity to set priorities and make a targeted planning of healthcare program in order to take effective actions and as a result to improve the quality of life of medical services recipients.

Keywords: quality of life, MOS-SF 36, peptic ulcer, inpatient treatment, outpatient treatment

Received 16 December 2020; Revised 19 February 2021; Accepted 16 August 2021

For citation: Bondareva DV, Kamyshnikova LA, Efremova OA, Khalaimova OA. Evaluation of quality of life of patients with peptic ulcer disease of duodenum. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-79-82

Corresponding author: Darya V. Bondareva, student, Belgorod National Research University (85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-5567-9151; e-mail: dariabond99@gmail.com

В настоящее время язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) считается одним из очень частых заболеваний органов пищеварительной системы [1, 2]. Распространенность этой

нозологии остается значительной, а частота ее встречаемости среди взрослого населения варьирует от 5 до 15 % [3–5]. В РФ на 2017 г. заболеваемость ЯБ желудка и ДПК составила 79,5 на 100 тыс. населения.

Связанным поражением желудочно-кишечного тракта данной локализации чаще сталкиваются мужчины (соотношение с женщинами 4:1), вовлечение в патологический процесс ДПК встречается в четыре раза чаще, чем желудка [1].

Традиционные методы клинического обследования оценивают физиологический статус организма. Даже при хорошем контакте врача и пациента, как правило, не учитываются вопросы психологического и социального функционирования [6]. Одной из крайне важных проблем здесь остается негативное влияние ЯБ на качество жизни (КЖ) пациента [7]. Показатель КЖ представляет собой результат субъективной оценки здоровья самим пациентом. Наиболее часто для его оценки при ЯБ используется опросник SF-36 (The Short Form-36) [6, 8]. На показатели, полученные с помощью данной анкеты, действуют различные факторы: пол, возраст, национальность, семейное положение, экономический и культурный уровень человека, метод лечения, но наибольшее влияние оказывает само заболевание [8]. Изучение результатов анкетирования дает возможность получить более полную клиническую картину заболевания, оценить его особенности, а также представить отношение респондента не только к заболеванию, но и к проводимой терапии [9]. Результаты большинства исследований, представленных в специальной литературе, отражают КЖ на амбулаторном этапе лечения ЯБ [3], есть данные и о стационарном этапе, но в основном при использовании хирургических методов лечения [10].

Цель исследования – сравнение показателей КЖ пациентов с ЯБ ДПК в фазе обострения при стационарном и амбулаторном лечении.

Материал и методы

Обследовано 60 человек. В основную группу вошли 30 пациентов (21 мужчина и 9 женщин) с неосложненной ЯБ ДПК в стадии обострения, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении Городской больницы № 2 (г. Белгород) в 2019 г., имевших показания к госпитализации: упорный болевой синдром, осложнения (в т.ч. желудочно-кишечные кровотечения) в анамнезе. Возраст пациентов колебался от 24 до 55 лет (в среднем – 45,1 года). Средний индекс массы тела равнялся 22,8 кг/м². Критерии включения: подтвержденный диагноз ЯБ ДПК в фазе обострения и согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: другая патология желудочно-кишечного тракта и хронические заболевания в стадии обострения. Группу сравнения составили 30 человек (22 мужчины и 8 женщин), с ЯБ ДПК в фазе обострения с неосложненным течением, проходивших амбулаторное лечение. Возраст исследуемых в группе сравнения варьировал от 20 до 55 лет, составив в среднем 42,7 года, средний индекс массы тела – 24,1 кг/м². Всем пациентам назначалось лечение согласно последним клиническим рекомендациям [1].

Оценка качества жизни осуществлялась с помощью короткой версии опросника SF-36 (MOS-SF 36 – Medical Outcomes Study Short Form-36), который содержит 11 вопросов и предоставляет возможность оценить, как интенсивность болевых ощущений, так и субъективную удовлетворенность пациента социальной деятельностью, физическим и психическим состоянием. Физический компонент здоровья оценивался по шкалам «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «физическая боль» и общее состояние здоровья. Для оценки психологического компонента здоровья использовались шкалы «жизненная сила», «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование» и «психическое здоровье». Результаты оценки выражались в баллах. Пациенты основной группы отвечали на вопросы MOS-SF 36 два раза: в день поступления и в день выписки из стационара, в среднем через 14 дней (от 10 до 21 дня). Группа сравнения проходила анкетирование во время приема у терапевта до назначения лечения и при контрольном посещении через две недели.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и MS Excel. Вычислялись средние арифметические величины (M) и их среднее квадратичное отклонение (σ). Нормальность распределения проверялась тестом Шапиро–Уилка. Оценка достоверности разности между группами осуществлялась по t -критерию Стьюдента. При $p \leq 0,05$ различия определялись как статистически значимые.

Результаты исследования

Средний показатель физического функционирования при первом анкетировании между группами значимо не различался (табл.). Показатель же ролевого физического функционирования в основной группе при госпитализации оказался значимо ниже, чем в группе сравнения при первом обращении. Физическая боль при первом анкетировании оценивалась в группах наблюдения одинаково. То же можно сказать и об общем состоянии здоровья и о показателе жизненной силы (табл.).

Показатель социального функционирования у госпитализированных пациентов был достоверно ниже, чем в группе сравнения, что говорит о снижении социальной активности у лиц, помещенных в стационар. Уровень оценки ролевого эмоционального функционирования между группами при первом анкетировании достоверно не различался. Показатели психического здоровья у лиц с ЯБ ДПК оказались одинаково низкими в обеих группах (табл.).

В целом средняя оценка физического компонента здоровья в основной группе ($45,8 \pm 1,9$ балла) значимо не отличалась от таковой в группе сравнения ($51,2 \pm 2,2$ балла). Отсутствовали статистически значимые различия и по психологическому компоненту здоровья: $46,7 \pm 1,9$ и $49,4 \pm 2,1$ балла, соответственно ($p > 0,05$).

Таблица

Динамика показателей КЖ у пациентов с ЯБ ДПК до и после курса лечения в стационарных и амбулаторных условиях

Шкала опросника ^а	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	поступление	выписка	1-й день	14-й день
ФФ	63,2±2,2	69,7±2,2	68,7±2,9	71,2±2,3
РФФ	47,2±1,6	58,8±1,5 ^б	59,6±2,1 ^б	64,2±2,2
ФБ	52,3±1,8	59,7±1,8	53,1±2,3	56,8±2,1
ОСЗ	48,6±1,7	54,1±1,6	52,4±2,2	55,4±2,0
ЖС	52,2±1,7	62,7±1,7 ^б	58,7±1,9	63,8±2,1
СФ	61,9±1,9	69,4±1,7	74,8±1,7 ^б	79,3±1,9
РЭФ	57,4±1,7	72,9±1,6 ^б	56,1±2,3	64,1±2,1
ПЗ	56,3±1,9	64,6±1,9	55,7±2,1	63,7±1,9

^а ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, ФБ – физическая боль, ОСЗ – общее состояние здоровья, ЖС – жизненная сила, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психическое здоровье.

^б Разница с результатами первого анкетирования статистически значима (p<0,05).

^в Разница с основной группой при первом анкетировании статистически значима (p<0,05).

В динамике лечения и при наступлении ремиссии заболевания в основной группе происходило достоверное повышение оценки ролевого физического функционирования, жизненной силы и ролевого эмоционального функционирования. Показатели КЖ на 1-й и 14-й день амбулаторного лечения несколько улучшались, но их значения не достигали предела статистической значимости (табл.).

Обсуждение полученных данных

В целом уровень физического функционирования в группах стационарных и амбулаторных пациентов с ЯБ ДПК был выше, чем у здоровых людей, то есть наличие язвы незначительно ограничивало повседневную физическую активность (такую как самообслуживание, ходьба и подъем по лестнице). Есть исследования, где показатель физического функционирования у подобных пациентов оказался ниже, чем в нашей работе, но они относятся к хирургическому лечению ЯБ [10]. Результаты анкетирования стационарных и амбулаторных пациентов с ЯБ ДПК продемонстрировали статистически значимое различие только по двум шкалам КЖ: оценка госпитализированными ролевого физического функционирования оказалась на 12,4 % и социального функционирования – на 12,9 % ниже.

Динамика показателей физического и психического благополучия при ЯБ ДПК в обеих группах несколько улучшалась, но эти показатели не имели в настоящем исследовании статистически значимой разницы, что, по нашему мнению, связано с коротким временем, прошедшим после лечения. Существуют исследования, в которых эти показатели улучшались достоверно [6, 8].

В случае с пациентами, страдающими ЯБ ДПК, важно понимать, что влияние на качество их жизни могут

оказывать не только симптомы, вызванные язвой, но и продолжительность болезни, наличие депрессии. Тем не менее в результате проведенного исследования были получены данные об улучшении качества жизни после консервативной терапии преимущественно на госпитальном этапе. Вероятно, это связано с тем, что стационарное лечение поддерживает психофизическое благополучие пациента и, несмотря на изначально более низкие показатели КЖ у госпитализированных, процесс психологической реабилитации у них проходит значительно быстрее. Этому могут способствовать постоянный медицинский контроль, ежедневные беседы с врачом и строгий режим дня и питания.

КЖ считается важным инструментом для анализа терапевтического эффекта, а также последствий лечебных вмешательств. Его оценку можно использовать в качестве индекса первичного результата и детерминанты преимущества лечения ЯБ у конкретного больного. Различная тактика ведения пациентов может по-разному влиять на КЖ. Определение воздействия стационарного или амбулаторного ведения на КЖ может быть полезным при составлении плана лечения и обучении конкретного пациента. Есть надежда, что данные, полученные в результате настоящего исследования, помогут определить приоритеты медицинских, образовательных и медсестринских услуг для улучшения КЖ при ЯБ ДПК, а также выявить пациентов с низким КЖ, которым следует уделить приоритетное внимание в соответствующих планах.

По мнению Л.В. Волевач и др. [6], для улучшения КЖ при ЯБ на амбулаторном этапе рекомендуется повышать уровень знаний пациента о его болезни, а также поощрять его к наблюдению, регулярному приему лекарств и соблюдению диеты. Это достигается совершенствованием образовательных программ.

Выводы

1. У пациентов, страдающих ЯБ ДПК в стадии обострения, в начале наблюдения снижены показатели физического и психологического компонентов здоровья, что говорит о неблагоприятном влиянии болезни на КЖ.
2. До начала лечения у госпитализированных по сравнению с амбулаторными пациентами зарегистрировано достоверное различие по двум шкалам КЖ: ролевому физическому функционированию (ниже на 12,4 %) и социальному функционированию (ниже на 12,9 %). В динамике у стационарных больных произошел достоверный прирост по оценке ролевого физического функционирования, жизненной силы и ролевого эмоционального функционирования; у амбулаторных пациентов показатели КЖ через две недели наблюдения остались на прежнем уровне.
3. Исследование продемонстрировало, что выбор тактики лечения ЯБ ДПК имеет отношение к КЖ: стационарное лечение можно рассматривать как форму терапии, поддерживающую психофизическое благополучие пациента.

4. Оценка и мониторинг КЖ пациентов с ЯБ ДПК может предоставить возможность для определения приоритетов и целенаправленного планирования программ здравоохранения для выполнения эффективных действий и, как следствие, улучшения КЖ получателей медицинских услуг.

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. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, Korolev MP, Andreev DN, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70 (In Russ).]
2. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017; 390(10094):613–24.
3. Волевач Л.В., Нафикова А.Ш., Хисматуллина Г.Я., Камалова А.А. Результаты пятилетнего динамического наблюдения лиц с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторных условиях. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;5:35–9. [Volevach LV, Nafikova ASH, Hismatullina GYa, Kamalova AA. Results of the five-years follow-up of persons with gastric ulcer and duodenal ulcer in the outpatient settings. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;5(71):35–9 (In Russ).]
4. Камышников Л.А., Главнова Е.С., Молчанова Е.Г., Проскурнин М.А. Особенности эпидемиологии заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):3–10. [Kamyshnikova LA, Glavnova ES, Molchanova EG, Proskurnin MA. Features of the epidemiology of stomach diseases associated with *Helicobacter pylori*. *The Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):3–10 (In Russ).]
5. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2019; 132(4):447–56.
6. Волевач Л.В., Нафикова А.Ш., Хисматуллина Г.Я., Камалова А.А. Показатели качества жизни у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном диспансерном наблюдении. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;6:11–4. [Volevach LV, Nafikova ASH, Hismatullina GYa, Kamalova AA. Results of the five-years follow-up of persons with gastric ulcer and duodenal ulcer in the outpatient settings. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016; 6:11–4 (In Russ).]
7. Fang B, Yang S, Xu R, Chen G. Association between poor sleep quality and subsequent peptic ulcer recurrence in older patients with mild cognitive impairment: Examining the role of social engagement. *Scientific Reports*. 2019;9:2188. doi: 10.1038/s41598-019-38715-3
8. Wen Z, Li X, Lu Q, Brunson J, Zhao M, Tan J, Wan C, Lei P. Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: A longitudinal study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:149. doi: 10.1186/1471-230X-14-149
9. Samiei Siboni F, Alimoradi Z, Atashi V, Alipour M, Khatooni M. Quality of life in different chronic diseases and its related factors. *Int J Prevent Med*. 2019;10(1):65. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_429_17
10. Гулов М.К. Исследование качества жизни пациентов – важный инструмент для оценки эффективности методов хирургического лечения осложнённой язвенной болезни. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2–3):181–9. [Gulov MK. The study of the quality of life of patients is an important tool to evaluate the effectiveness of surgical treatment of complicated peptic ulcer disease. *Avicenna Bulletin*. 2018;20(2–3):181–9 (In Russ).]

УДК 618.3-06:618.514-005.1:618.7-089.168.86:378:618.471

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-83-85

Роль симуляционного обучения в профилактике материнской смертности от управляемых причин

Н.В. Протопопова¹, В.В. Суховская^{1,2}, В.Н. Дудакова^{1,2}, Т.И. Павлова^{1,2}, Е.Б. Дружинина¹¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия;² Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Россия

Внедрение клинических протоколов и отработка практических навыков в симуляционно-тренинговом центре Иркутской областной больницы позволили снизить материнскую смертность в регионе. За семь лет работы симуляционно-го центра здесь обучено 583 врача акушера-гинеколога из всех медицинских организаций области. Отмечена прямая связь между участием в симуляционных тренингах и готовностью персонала к командному взаимодействию с четким соблюдением алгоритмов медицинской помощи и улучшением результатов лечения. За пять лет удалось снизить показатели материнской смертности в 2018 г. на 31,3 %, при отсутствии на территории региона смертей от послеродового гипотонического кровотечения, тяжелой преэклампсии и эклампсии. В 2019 г. и в течение девяти месяцев 2020 г. в Иркутской области не зарегистрировано случаев материнской смертности.

Ключевые слова: симуляционное обучение, алгоритмы медицинской помощи, преэклампсия, послеродовое кровотечение

Поступила в редакцию 15.10.2020. Получена после доработки 12.03.2021. Принята к печати 07.08.2021

Для цитирования: Протопопова Н.В., Суховская В.В., Дудакова В.Н., Павлова Т.И., Дружинина Е.Б. Роль симуляционного обучения в профилактике материнской смертности от управляемых причин. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:83–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-83-85

Для корреспонденции: Дудакова Виктория Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100); ORCID: 0000-0003-2916-5688, e-mail: vidun@mail.ru

The role of simulation training in the prevention of maternal mortality from controlled causes

N. V. Protopopova,¹ V. V. Sukhovskaya,^{1,2} V. N. Dudakova,^{1,2} T. I. Pavlova,^{1,2} E. B. Druzhinina¹¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia; ² Irkutsk Regional Hospital, Irkutsk, Russia

Summary: Integration of the clinical protocol and practical experience in simulation center of the Irkutsk regional hospital allowed decreasing maternal mortality in the region. 583 obstetrician-gynecologist from all medical organizations in the region were trained in the simulation center. There was a direct correlation indicated between participation in simulation trainings and readiness of the personnel to do the teamwork with the better compliance of the medical care algorithms and treatment results improvement. Maternal mortality indexes were decreased by 31.3 % by 2018 during the period of 5 years, in case of lack of deaths caused by postpartum hypotonic hemorrhage, strong preeclampsia and eclampsia. There were no registered maternal mortality cases in Irkutsk region for the period of 2019 and 9 months of the year 2020.

Keywords: simulation learning, algorithms for medical care, preeclampsia, postpartum hemorrhage

Received 15 October 2020; Revised 12 March 2021; Accepted 7 August 2021

For citation: Protopopova NV, Sukhovskaya VV, Dudakova VN, Pavlova TI, Druzhinina EB. The role of simulation training in the prevention of maternal mortality from controlled causes. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:83–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-83-85

Corresponding author: Viktoriya N. Dudakova, MD, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (100 Yubileyny mkr, Irkutsk, 664079, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2916-5688, e-mail: vidun@mail.ru

Материнская смертность – один из самых интегрированных показателей репродуктивного здоровья населения. Акушерские кровотечения и преэклампсия остаются наиболее частыми причинами критических состояний и материнской смертности во всем мире [1]. Так, основными проблемами оказания медицинской помощи при кровотечениях считаются: 1) неверная оценка объема кровопотери, 2) запоздалое оперативное вмешательство, 3) неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии, 4) нарушения этапности помощи, 5) несоблюдение протоколов оказания

медицинской помощи. Модель «трех задержек» экстренной помощи, по данным ВОЗ (2002), предопределяющих летальный исход [1]:

1. Задержка на этапе принятия решения о необходимости срочной госпитализации (переводе) пациентки в родовспомогательное учреждение третьей группы или позднее обращение.
2. Проблема транспортировки, приобретающая иногда фатальное значение (связь, дороги и др.).
3. Готовность принимающего учреждения к оказанию экстренной квалифицированной помощи в полном

объеме, включая оперативную реанимационную помощь.

Все пациентки в критическом состоянии требуют командного подхода акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов для оптимального уровня оказания помощи. Так, главными причинами критических состояний беременных, рожениц и родильниц в Иркутской области в 2020 г. были:

- акушерские кровотечения ($n=8$), в т.ч. вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты ($n=3$), разрыва матки ($n=1$), послеродовой гипотонии матки ($n=4$);
- преэклампсия тяжелой степени ($n=1$);
- послеродовый сепсис ($n=2$);
- сепсис на фоне острого пиелонефрита ($n=1$).

Состояние пациенток расценивалось как тяжелое или крайне тяжелое (в среднем тяжесть состояния по шкале APACHE II – 13,6 балла). Проводилась комплексная патогенетически обоснованная и симптоматическая интенсивная терапия с соблюдением современных стандартов и алгоритмов в диагностике и лечении, которые обеспечили благоприятный исход во всех 12 случаях.

В Иркутской области внедрены в практику все возможные меры, направленные на снижение материнской смертности, в том числе:

1. Организационные мероприятия (мониторинг беременных группы высокого риска, круглосуточные консультации специалистов областного перинатального центра, трехуровневая система медицинской помощи, открытие отделения акушерского ухода, возможность эвакуации женщин в многопрофильную областную больницу, оказание медпомощи на месте выездными бригадами с последующей эвакуацией).
2. Повышение качества медицинской помощи (улучшение материально-технической базы медорганизаций, внедрение клинических протоколов, утвержденных МЗ РФ, аудит знаний этих протоколов врачами акушерами-гинекологами, ведомственный контроль качества медицинской помощи).
3. Повышение квалификации медицинского персонала родовспомогательных учреждений (подготовка в симуляционном центре междисциплинарных команд специалистов при основных неотложных состояниях в акушерстве, междисциплинарные семинары, «разборы полетов»).

При анализе критических состояний были обобщены медицинские алгоритмы, которые позволили избежать неблагоприятных исходов при преэклампсии и послеродовых кровотечениях.

Алгоритм медицинской помощи при преэклампсии:

- в случае повышения систолического артериального давления до 160 мм рт. ст. либо диастолического артериального давления до 110 мм рт. ст. необходимо ввести антигипертензивный препарат в течение 15–20 минут;

- при затрудненном дыхании выполнить рентгенограмму грудной клетки;
- при тяжелой преэклампсии в сроке менее 34 недель беременности и стабильном состоянии матери и плода пролонгирование беременности возможно только в медицинских организациях третьей группы;
- при тяжелой преэклампсии на сроке 34 недели и более рекомендуется родоразрешение после стабилизации состояния в медицинских организациях третьей группы;
- при неконтролируемой гипертензии, эклампсии, дисфункции почек и печени, угрожающем статусе плода, диссеминированной сосудистой коагуляции родоразрешение выполняется после стабилизации состояния роженицы независимо от срока беременности или пользы от приема препаратов;
- при тяжелой преэклампсии – введение сульфата магния во время родов или операции и после родов;
- наблюдение в течение 72 часов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Беременные с предлежанием плаценты и с двумя и более рубцами на матке после операции кесарева сечения в анамнезе должны родоразрешаться в областном перинатальном центре, так как в этой ситуации увеличивается число случаев вставания плаценты, и родоразрешение в многопрофильной больнице снижает необходимость переливания большого объема крови, позволяет выполнить метропластику и, при необходимости, привлечь хирургов других специальностей.

Алгоритм медицинской помощи при послеродовом кровотечении:

- не следует лечить послеродовое кровотечение без клинического диагноза «атония матки», «задержка отделения плаценты», «вставание плаценты», «разрыв матки», «разрывы половых путей» или «коагулопатия»;
- необходимо максимально быстро поставить диагноз и начать соответствующую терапию, одновременно обеспечивая восстановление кровопотери;
- при олигурии не должен использоваться фуросемид (лазикс), снижающий внутрисосудистый объем крови;
- при атонии матки необходимо непрерывное наблюдение до тех пор, пока она не ликвидируется (постоянное нахождение врача у пациентки);
- в случае необходимости – вызов специалистов (неприемлемы консультации по телефону);
- последовательность действий при послеродовом кровотечении: обратиться за помощью, оценить состояние, установить этиологию, выполнить массаж матки и бимануальную компрессию, инфузия окситоцина, переместить пациентку в операционную, осуществить баллонную тампонаду, наложить компрессионные швы, выполнить системную деваскуляризацию или гистерэктомию, восполнить кровопотерю в режиме 1:1:1.

Внедрение клинических протоколов и отработка практических навыков в симуляционно-тренинговом центре Иркутской областной больницы позволили снизить материнскую смертность в регионе от этих причин. За семь лет работы симуляционного центра здесь обучено 583 врача акушера-гинеколога из всех медицинских организаций региона [2]. По нашим наблюдениям, для качественного и стабильного улучшения практических навыков и готовности медицинских учреждений к оказанию экстренной квалифицированной помощи специалистам необходимо ежегодно проходить обучение в симуляционном центре по соответствующим программам. По результатам анонимного анкетирования все участники тренингов выразили высокую удовлетворенность такой методикой обучения: усвоение теоретического материала и алгоритмов оказания помощи достигало 95 %. Возможность «проиграть» неблагоприятное развитие клинической ситуации, «увидеть результаты» несвоевременного или неправильного оказания медицинской помощи, провести дебрифинг («разбор полетов» с видеодемонстрацией) способствуют повышению персональной ответственности врача и пониманию им необходимости четкого соблюдения клинических рекомендаций [3].

При оценке эффективности обучения отмечена прямая взаимосвязь между участием в симуляционных тренингах и готовностью персонала к командному взаимодействию с четким соблюдением алгоритмов медицинской помощи и улучшением клинического исхода [4]. Симуляционное обучение – высокоэффективный метод подготовки специалистов, позволяющий организовать команду и сформировать единое понимание стратегии медицинской помощи врачами из разных медицинских организаций (работа на результат). Внедрение симуляционных технологий дает возможность отработать алгоритмы медицинской помощи по индивидуальной образовательной траектории в мультидисциплинарной команде, в условиях, максимально приближенных к реальным, при редко встречающихся состояниях, требующих неотложного вмешательства [5, 6]. Также к важным навыкам можно отнести умение врача брать на себя функции лидера, четко давать указания остальным членам команды для максимально эффективного взаимодействия.

Благодаря внедрению на территории Иркутской области трех основных мер, направленных на снижение материнской смертности – организационных мероприятий, улучшение качества медицинской помощи и повышение квалификации медицинского персонала родовспомогательных учреждений – за пять лет удалось снизить показатели материнской смертности к 2018 г. на 31,3 %, при отсутствии на территории региона смертей от послеродового гипотонического кровотечения, тяжелой преэклампсии и эклампсии. В 2019 г. и в течение девяти месяцев 2020 г. в Иркутской области не зарегистрировано случаев материнской смертности.

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. Martin W, Hutchon S. Multidisciplinary training in obstetric critical care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(5):953–64.
2. Суховская В.В., Протопопова Н.В., Суховский В.С. Непрерывное медицинское образование – перспективное направление эффективного обучения врачей. *XXI век. Техносферная безопасность*. 2016;1(4):79–84. [Suhovskaya VV, Protopopova NV, Suhovskij VS. Nepreryvnoe medicinskoe obrazovanie – perspektivnoe napravlenie effektivnogo obucheniya vrachej. *XXI vek. Tekhnosfernaya Bezopasnost*. 2016;1(4):79–84 (In Russ).]
3. Горшков М.Д. Симуляционное обучение в медицине. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013. [Gorshkov MD. *Simulyacionnoe obuchenie v medicine*. Moscow: Izdatelstvo Perвого MG MU im Sechenova; 2013 (In Russ).]
4. Sukhovskaya W, Protopopova N, Sukhovskiy V, Pavlova T. Simulation training: How to provide medical care to the language barrier in obstetric hospital? *Abstracts SESAM*. Paris; 2017:25 (In Eng).
5. Кабинова Ю.А., Ховаева Я.Б., Рудин В.В. Роль симуляционного обучения в профессиональной переподготовке и повышении квалификации врачей общей практики (семейных врачей). *Виртуальные технологии в медицине*. 2016;2:25–7. [Kabirova YuA, Hovaeva YaB, Rudin VV. Rol simulyacionnogo obucheniya v professional'noy perepodgotovke i povyshenii kvalifikacii vrachej obshchej praktiki (semejnyh vrachej). *Virtualnye Tekhnologii v Medicine*. 2016;2:25–7 (In Russ).]
6. Пахомова Ю.В., Захарова Н.Б. Роль симуляционного обучения в системе непрерывного медицинского профессионального образования. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;4:15–9. [Pahomova JV, Zaharova NB. Training simulation role in system of continual medical professional education. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;4:15–9 (In Russ).]

УДК 616.284-006.488-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-86-88

Хирургическое лечение гломусной опухоли среднего уха

Е.А. Гилифанов

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Представлено наблюдение гломусной опухоли среднего уха у женщины 62 лет. Опухоль размером до 15 мм локализовалась в барабанной полости и вызывала смешанную тугоухость 2-й степени. В клинике удалось удалить новообразование единым блоком и восстановить целостность анатомических структур. Операция выполнена под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Через год после хирургического вмешательства аудиологическое исследование показало нейро-сенсорную тугоухость минимальной степени.

Ключевые слова: хемодектрома, среднее ухо, хирургическое лечение

Поступила в редакцию 15.10.2020. Получена после доработки 20.02.2021. Принята к печати 24.06.2021

Для цитирования: Гилифанов Е.А. Хирургическое лечение гломусной опухоли среднего уха. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:86–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-86-88

Для корреспонденции: Гилифанов Евгений Альбертович – канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии и оториноларингологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5066-3844; e-mail: gilifanov@yandex.ru

Surgical treatment of glomus tumor of the middle ear

E.A. Gilifanov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The observation of the glomus tumor of the middle ear of woman aged 62 years old is presented. The tumor of the size up to 15 mm was localized in middle-ear cleft. It caused mixed hearing loss of the second degree. Clinic managed to remove tumor as a single block and recover the wholeness of anatomical structures. The operation was conducted under total intravenous anesthesia and artificial pulmonary ventilation. In a year after surgical intervention audiological research showed sensorineural hearing loss of the minimal level.

Keywords: chemodectoma, middle ear, surgical treatment

Received 15 October 2020; Revised 20 February 2021; Accepted 24 June 2021

For citation: Gilifanov EA. Surgical treatment of glomus tumor of the middle ear. Pacific Medical Journal. 2021;3:86–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-86-88

Corresponding author: Evgeny A. Gilifanov, MD, PhD, associate professor, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5066-3844; e-mail: gilifanov@yandex.ru

Гломусные опухоли относятся к доброкачественным новообразованиям, источником которых служат паранглионарные хеморецепторные клетки, характеризуются медленным ростом и обильной васкуляризацией. Впервые сосудистое образование в среднем ухе, локализованное на его медиальной стенке и луковице яремной вены, описал как «гломусную ткань» в 1941 г. S. Guild [1, 2].

Гломусная опухоль (хемодектрома, паранглиома, рецептома), которая способна вырабатывать биогенные амины, относится к новообразованиям эндокринной системы. Также существует мнение, что она имеет общее происхождение с мозговым слоем надпочечников, источником которого в онтогенезе становятся симпатические клетки нервной системы. Аналогично структурам надпочечников хемодектомы могут содержать катехоламины и экспрессировать их на основании сигналов химических или нейрональных субстанций [3, 4]. Этиология гломусных опухолей до сегодняшнего дня остается предметом дискуссии. Ряд авторов считает значимой длительную гипоксию при хронической обструктивной болезни

легких или у лиц, живущих на больших высотах над уровнем моря [2].

Распространенность гломусных опухолей низка и составляет 1:1300000. Однако, если говорить о среднем ухе, то хемодектомы этой локализации уверенно занимают второе место по частоте регистрации, уступая лишь невриномам преддверно-улиткового нерва. Считаясь доброкачественным заболеванием, при определенной локализации опухоль может распространяться в сторону внутренней сонной артерии, черепных ямок и черепных нервов, что обуславливает смертность до 6% [5, 6]. Наиболее признанные классификации гломусных опухолей – это номенклатуры Jackson–Glasscock (1982) и Fisch–Mattox (1988) [7, 8].

Ведущий метод лечения гломусных опухолей – хирургический. В этом случае актуальна ранняя диагностика заболевания, что позволяет не только полностью удалить новообразование, но и восстановить слух, ликвидировать шум в ухе, значительно повысить качество жизни пациентов [1, 4]. Микрохирургия заболеваний уха в клинике ЛОР-болезней ТГМУ имеет давнюю историю и берет начало в 1961 г., после того

как заведующий кафедрой Виталий Матвеевич Шевцов прошел обучение в Московском НИИ уха, горла и носа [9]. Благодаря своему энтузиазму Виталий Матвеевич буквально «заразил» своих коллег микрохирургией уха, которая продолжает активно развиваться в стенах клиники по сегодняшний день.

В ЛОР-клинике ТГМУ с 2017 по 2020 гг. лечились две пациентки с гломусными опухолями среднего уха. Приводим одно из этих клинических наблюдений.

Женщина 62 лет, жительница Приморского края, обратилась с жалобами на снижение слуха и низкочастотный шум пульсирующего характера в правом ухе. Заболела за год до обращения, когда вышеуказанные симптомы появились без видимой причины. Постепенно интенсивность шума увеличилась, слух значительно снизился, что влияло на качество жизни и мешало выполнению профессиональных обязанностей (сторож).

При отоскопии справа наружный слуховой проход свободный, обычной анатомии, барабанная перепонка серого цвета. Через нее просвечивало ярко-красное пульсирующее образование. По данным спиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в барабанной полости имелся узел размером 15×5 мм. Он активно накапливал контрастное вещество: коэффициент адсорбции (насыщения) возрастал с 26 до 202 единиц Хаусфильда. В сосцевидном отростке лоцировалось жидкое содержимое, заполнявшее все его клетки. Деформации костных структур барабанной полости и ее стенок не обнаружено. Лицевой нерв находится в обычной позиции. Аудиологическое исследование выявило смешанную тугоухость 2-й степени справа (55 дБ), тимпанограмма тип «В».

По результатам обследования поставлен диагноз: «гломусная опухоль среднего уха справа, тип 1 (по Jackson–Glasscock); тугоухость смешанного характера справа 2-й степени», и определена тактика хирургического лечения. Учитывая тип новообразования, решено было воздержаться от селективной эмболизации питающих его сосудов. Изменения в сосцевидном отростке расценены как вторичные вследствие нарушения пневматизации барабанной полости и блока адитуса.

Этапы операции. Разрез тканей проведен по заушной складке справа, пересечена и подвязана «слуховая трубка». Предварительно забрана фасция височной мышцы. Разрез кожи был выполнен на расстоянии 5 мм от тимпанального кольца с 2 до 10 часов условного циферблата. Кожа проксимальнее разреза вывернута кпереди «чулком». Костная часть слухового прохода расширена бором с 4 до 8 часов условного циферблата, осуществлено «сверление при отосклерозе» – для обзора слуховых косточек, лицевого нерва и гипотимпанума. Меато-тимпанальный лоскут приподнят с 4 до 8 часов условного циферблата: визуализирован нижний край образования. Оно крепилось к медиальной стенке полости среднего уха, ниже промоториума на 5 мм. С целью гемостаза опухоль обложена ватными шариками с адреналином и удалена одним блоком (рис., а). Из-за выраженного кровотечения повторно установлены шарiki с адреналином. Через пять минут они были удалены, найден питающий сосуд, который коагулирован. Кровотечение прекратилось. Ревизия барабанной полости: слуховые косточки сохранены, подвижны, проба с «каплей воды» положительная.

В барабанную полость уложены несколько фрагментов гемостатической губки. Возвратить на место меато-тимпанальный лоскут не представлялось возможным из-за большого

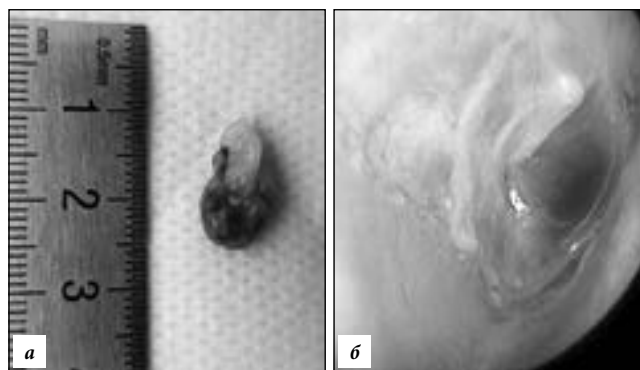


Рис. Гломусная опухоль среднего уха:

а – операционный препарат; б – отоскопическая картина правого слухового прохода и барабанной перепонки через год после операции.

расстояния между ним и нижней стенкой слухового прохода. Из кортикального слоя сосцевидного отростка желобоватым долотом забраны два фрагмента кости. Они уложены на нижнюю стенку слухового прохода под тимпанальное кольцо, и на них помещена фасция височной мышцы. Сверху на конструкцию возвращен и расправлен в обычное анатомическое положение меато-тимпанальный лоскут. Силиконовые пленки-протекторы и ватные шарiki с антибиотиком уложены до полного заполнения слухового прохода. Продолжительность операции составила 105 минут, кровопотеря – на уровне 50 мл. Патолого-анатомическое исследование операционного материала подтвердило клинический диагноз.

К особенностям анестезиологического пособия в настоящем наблюдении следует отнести тотальную внутривенную анестезию с искусственной вентиляцией легких, при этом показатели систолического артериального давления составляли не более 100 мм рт. ст., пульса – не более 60 ударов в минуту. На операционном столе пациентка находилась в положении с приподнятым на 10–15° головным концом.

В послеоперационном периоде проводились стандартная антибактериальная терапия и системное обезболивание. На следующий день после операции пациентка отметила отсутствие шума в ухе. Тампонада наружного слухового прохода обновлена на 14-й и полностью удалена на 28-й день. Улучшение слуха произошло позже (через два месяца), когда рассосалась гемостатическая губка в барабанной полости.

Контрольный осмотр через один год. Жалоб пациентка не предъявляла, слух полностью восстановлен, шум исчез. Слуховой проход обычной анатомической формы, барабанная перепонка серого цвета, опознавательные знаки сохранены, подвижна при маневре Вальсальвы (рис., б). Аудиологическое исследование показало нейро-сенсорную тугоухость минимальной степени (17 дБ), тимпанограмму тип «А». Ядерная магнитно-резонансная томография с контрастным усилением выявила полную воздушность клеток сосцевидного отростка и барабанной полости. Данных о прогрессировании заболевания не получено. Пациентка продолжает работать, качество ее жизни значительно улучшилось.

Особенности описанного наблюдения заключаются в редкой встречаемости гломусной опухоли (хемодектомы) среднего уха и сложностях ее хирургического удаления, связанных с обильной васкуляризацией, а также в сохранении анатомии слухового прохода и барабанной полости и полном восстановлении слуховой функции.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств

Литература/ References

1. Антонив В.Ф., Коваль И.В., Попадюк В.И., Антонив Т.В., Аксенов М.В. Этиология и патогенез гломусных опухолей (хемодектом) основания черепа. *Вестник оториноларингологии*. 2016;3:26–9. [Antoniv VF, Koval IV, Popadyuk VI, Antoniv TV, Aksenov MV. Etiology and pathogenesis of glomus tumors (chemodectomas) of the skull base. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;3:26–9 (In Russ).]
2. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А., Мухамедов И.Т., Пшонкина Д.М. Опыт хирургического лечения гломусных опухолей. *Вестник оториноларингологии*. 2017;1:15–9. [Svistushkin VM, Shevchik EA, Mukhamedov IT, Pshonkina DM. Experience in the surgical treatment of glomus tumors. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;1(82):15–9 (In Russ).]
3. Sweeney AD, Carlson ML, Wanna GB, Bennett ML. Glomus tympanicum tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(2):293–304.
4. Fukushima H, Hara H, Paparella MM, Oktay MF, Schachern PA, Cureoglu S. Bilateral glomus tympanicum tumors: Human temporalbone study. *Clin Pract*. 2018;8(3):1035. doi: 10.4081/cp.2018.1035.
5. Tokgöz SA, Saylam G, Bayır Ö, Keseroğlu K, Toptaş G, Çadallı Tatar E, et al. Glomus tumors of the head and neck: thirteen years' institutional experience and management. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(10):930–3.
6. Свистушкин В.М., Мухамедов И.Т., Шевчик Е.А., Золотова А.В., Никифорова Г.М., Карпова О.Ю., Артамонова П.С. Гломусная опухоль луковицы яремной вены: осложнения послеоперационного периода. *Вестник оториноларингологии*. 2018;6:58–60. [Svistushkin VM, Mukhamedov IT, Shevchik EA, Zolotova AV, Nikiforova GM, Karpova OYu, Artamonova PS. Glomus tumor of the bulb of the jugular vein: complications of the postoperative period. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;6:58–60 (In Russ).]
7. Jackson CG, Glasscock ME, Harris PF. Glomus tumors. Diagnosis, classification, and management of large lesions. *Arch Otolaryngol*. 1982;108(7):401–10.
8. Fisch U, Mattox D. *Microsurgery of the skull base*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag; 1988.
9. Гилифанов Е.А. Особенности диагностики и хирургического лечения отосклероза в клинике ЛОР-болезней ТГМУ. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;3:62–5. [Gilifanov EA. Features of diagnostics and surgical treatment of otosclerosis in the ENT clinic of the PSMU. *Pacific Medical Journal*. 2017;3:62–5 (In Russ).]

УДК 616-006.81-06:616.831.95-006-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-89-92

Метастазирование меланомы в твердую мозговую оболочку

Д.В. Захаров¹, Д.С. Иванов¹, М.С. Потапов¹, С.Н. Васнецов¹, В.А. Павлов¹, А.В. Лантух²¹ Владивостокская клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Метастазирование в твердую мозговую оболочку – редкий вариант прогрессирования меланомы кожи. В большинстве случаев подобное поражение протекает бессимптомно и обнаруживается на поздних стадиях при прорастании опухолевой ткани за пределы черепа либо при выраженной компрессии головного мозга. Основным методом лечения считается радикальное удаление при условии единичного метастаза, его клинической значимости и хирургической доступности. Представлен случай острого кровоизлияния в хроническую субдуральную гематому по периферии метастаза меланомы в твердой мозговой оболочке у пациента 36 лет. Несмотря на экстренное хирургическое вмешательство, больной скончался на следующие сутки.

Ключевые слова: нейрохирургия, онкология, меланома, метастаз, гематома

Поступила в редакцию 29.09.2020. Получена после доработки 09.03.2021. Принята к печати 30.06.2021

Для цитирования: Захаров Д.В., Иванов Д.С., Потапов М.С., Васнецов С.Н., Павлов В.А., Лантух А.В. Метастазирование меланомы в твердую мозговую оболочку. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:89–92.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-89-92

Для корреспонденции: Иванов Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач 1-го нейрохирургического отделения Владивостокской клинической больницы № 2 (690039, г. Владивосток, ул. Русская, 57); ORCID: 0000-0002-8908-0582; e-mail: ivanovdmitry.ns@gmail.com

Dural metastases from melanoma

D.V. Zakharov,¹ D.S. Ivanov,¹ M.S. Potapov,¹ S.N. Vasnetsov,¹ V.A. Pavlov,¹ A.V. Lantukh²¹ Vladivostok Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia,² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Dural metastases from melanoma is a rare type of skin melanoma progression. Mainly such lesion is asymptomatic and is indicated in the later stages of tumor tissue downgrowth beyond the skull or cerebral compression. A radical excision is considered to be the main method of treatment if there is a clinically significant and surgically available single metastasis. The case of acute hemorrhage into a chronic subdural hematoma on the periphery of melanoma metastasis in the dura in patients aged 36 is presented. In spite of emergency surgery the patient passed away the next day.

Keywords: neurosurgery, oncology, melanoma, metastasis, hematoma

Received 29 September 2020; Revised 9 March 2021; Accepted 30 June 2021

For citation: Zakharov DV, Ivanov DS, Potapov MS, Vasnetsov SN, Pavlov VA, Lantukh AV. Dural metastases from melanoma. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:89–92. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-89-92

Corresponding author: Dmitry S. Ivanov, MD, PhD, Vladivostok Clinical Hospital No. 2 (57 Russkaya St., Vladivostok, 690039, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8908-0582; e-mail: ivanovdmitry.ns@gmail.com

Интракраниальные метастазы относятся к распространенным и жизнеугрожающим состояниям у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях их прогрессирования. Интрадуральные же метастазы встречаются значительно реже относительно других внутримозговых локализаций вторичных опухолей. Наиболее часто метастазируют в твердую мозговую оболочку карциномы легкого, молочной железы, желудка и простаты. Интрадуральные метастазы меланомы встречаются относительно редко. Клиническая картина подобного поражения в большинстве случаев характеризуется скрытым течением, однако здесь возможно развитие таких неотложных состояний как эпи- и субдуральные кровоизлияния в области вторичного новообразования. Методом выбора при лечении пациентов с симптоматическими

интрадуральными метастазами считается хирургическое иссечение. Приводим собственное наблюдение.

Мужчина 36 лет доставлен в клинику бригадой СМП в крайне тяжелом состоянии. Из анамнеза стало известно, что за два месяца до этого он перенес иссечение меланомы кожи спины, наблюдался у онколога. Достоверных данных относительно течения болезни и предшествующей терапии получить не удалось ввиду тяжелого состояния пациента и отсутствия родственников; в имевшейся документации сообщалось, что больной ранее был консультирован нейрохирургом, рекомендовано хирургическое лечение по поводу объемного образования правой лобной области головного мозга, вероятно, вторичного характера. Со слов соседей пациент накануне обращения чувствовал себя удовлетворительно. В день госпитализации был найден у себя в квартире в бессознательном состоянии. В неврологическом статусе отмечалось угнетение сознания до комы 2 (4 балла по шкале комы Глазго), зрачки D>S, реакция на свет резко

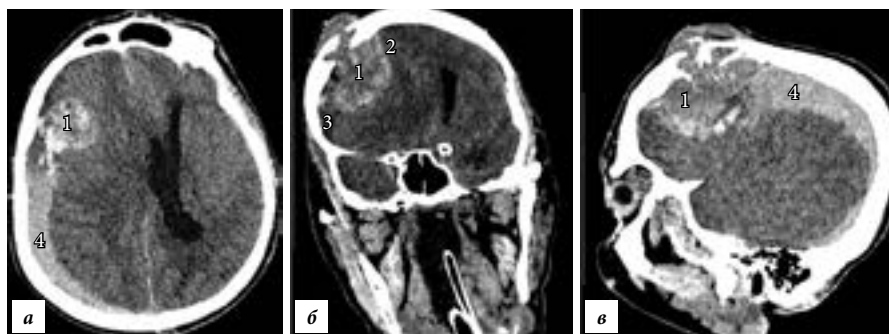


Рис. 1. МСКТ головного мозга на момент поступления – аксиальная (а), фронтальная (б) и сагиттальная (в) плоскости: визуализируется объемное образование (1), прорастающее лобную кость, плотно прилежащее к верхнему сагиттальному синусу (2), окруженное хронической субдуральной гематомой (3) с признаками острого кровоизлияния (4).

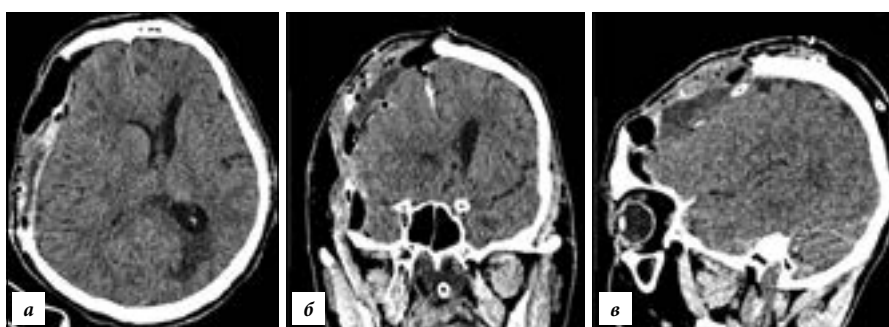


Рис. 2. МСКТ головного мозга на следующие сутки после операции – аксиальная (а), фронтальная (б) и сагиттальная (в) плоскости (пояснения в тексте).

снижена. Мышечный тонус диффузно снижен, сухожильные рефлексы D>S, низкие, положительный симптом Бабинского с двух сторон. В лобной области справа обнаружено плотное несмещаемое подкожное образование размерами до 6×5×3 см. Также найдены плотные подкожные смещающиеся образования в правой теменной области, на передней поверхности шеи, в зоне правого подреберья и пигментированный участок кожи верхнего века левого глаза.

В экстренном порядке выполнена магнитная спиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга: выявлено объемное образование лобной доли правого полушария с признаками кровоизлияния и формирования хронической полушарной субдуральной гематомы с дислокацией срединных структур влево на 18 мм и прорастанием в лобную кость (рис. 1). Также обнаружены множественные объемные образования, вероятно, вторичного характера, в мягких тканях верхнего века левого глаза, шеи, ментальном отделе нижней челюсти. Обзорная рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости очагов метастатического поражения не выявили.

Спустя три часа после госпитализации выполнена декомпрессивная трепанация черепа в правой лобно-теменно-височной области, удалено опухолевидное образование правой лобной доли головного мозга, эвакуирована субдуральная гематома. После формирования кожно-апоневротического лоскута парасагиттально обнаружено плотное образование буро-коричневого цвета размерами до 6×5×3 см, прорастающее лобную кость и надкостницу, при этом апоневроз и вышележащие ткани визуально оставались интакты. Первым этапом кзади от опухоли сформировано трепанационное окно размерами 11×8 см, после чего из дополнительных фрезевых отверстий обособлен костный лоскут вокруг объемного

образования. Твердая мозговая оболочка выглядела напряженной, синюшного цвета, пульсацию мозга не передавала, ее прилежащая к опухоли часть была уплотнена. В парасагиттальных отделах визуально определялся переход видоизменной твердой мозговой оболочки в верхний сагиттальный синус. Выполнен дугообразный дуральный разрез, кзади от объемного образования обнаружена плотно прилегающая к нему капсула гематомы. Последняя вскрыта, эвакуировано около 40 мл лизированной крови. Капсула гематомы оказалась многокамерной, в прилежащих к опухоли отделах обнаружены свежие сгустки крови различной плотности. После опорожнения полости гематомы выполнены диссекция и удаление ее капсулы. Опухоль иссечена вместе с видоизмененной твердой мозговой оболочкой в пределах здоровых тканей. При диссекции выявлено поражение стенки верхнего сагиттального синуса, патологически измененная ткань иссечена, дефект синуса ушит. Опухоль мобилизована, корковые сосуды, плотно прилегавшие к ней, коагулированы и иссечены. Образование удалено единым блоком. Макроскопических признаков поражения ткани мозга не обнаружено. После тщательного гемостаза выполнена пластика твердой мозговой оболочки фрагментом поверхностной фасции височной мышцы, рана ушита послойно с оставлением субдурального дренажа.

В послеоперационном периоде состояние больного оставалось крайне тяжелым. На следующие сутки во время контрольной компьютерной томографии головного мозга признаков внутричерепных кровоизлияний не найдено, отмечался частичный регресс дислокации срединных структур – до 13 мм (рис. 2). Спустя сутки после операции пациент скончался от нарастающей сердечной и дыхательной недостаточности. Гистологическое исследование операционного материала подтвердило диагноз метастаза меланомы (рис. 3).

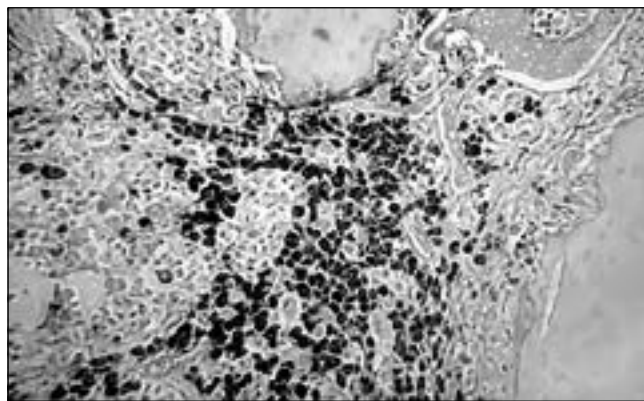


Рис. 3. Гистологический препарат удаленной опухоли: эпителиоидноподобные клетки с наличием бурого пигмента, участки некрозов и кровоизлияний. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Интрадуральное метастазирование представляет собой вариант диссеминации опухолевых клеток на поздних стадиях опухолевого роста и встречается относительно редко по сравнению с прочими интракраниальными локализациями вторичных опухолей [1]. По данным различных серий клинических наблюдений, частота метастатического поражения твердой мозговой оболочки при экстракраниальных новообразованиях колеблется от 3 до 14,4%, на аутопсиях подобные метастазы обнаруживаются у 8–9% пациентов [2–4]. Их источниками чаще всего становятся опухоли легких, предстательной железы, молочной железы, желудка и почек [5].

Наиболее вероятными путями метастазирования в твердую мозговую оболочку считаются гематогенный и контактный. В реализации гематогенного механизма принимают участие как артериальный, так и венозный кровотоки [6]. Контактный путь, более характерный для метастазов рака легкого и предстательной железы, подразумевает либо проращение опухоли из первичного метастатического очага в костях черепа, либо диссеминацию клеток вследствие хирургического вмешательства, что чаще регистрируется при меланоме [2–4, 7].

Клиническое течение интрадурального метастатического очага зачастую носит скрытый характер: в 10–50% случаев на момент постановки диагноза симптомов не обнаруживается [2–4]. Это можно объяснить отсутствием прямого контакта твердой мозговой оболочки с функционально значимыми зонами головного мозга, наличием резервных суб- и эпидуральных ликворных пространств и относительно малым вкладом менингеального кровотока в общую систему мозговой гемоперфузии. При достижении метастатическим очагом значимых размеров появляются жалобы, характерные для синдрома внутричерепной гипертензии – головная боль, периодические головокружения, общая слабость. При нейроофтальмологическом обследовании возможно выявление застойных дисков зрительных нервов [7]. Сдавление окружающих тканей может вызывать парезы конечностей (при локализации поражения в области теменных долей) и нарушение функций черепно-мозговых нервов (при

базальном расположении метастатического очага) [3, 4]. В большинстве случаев указанная симптоматика развивается постепенно [8].

Клиническая манифестация интрадуральных метастазов может носить и внезапный характер – эпилептики с последующим стойким угнетением сознания. Чаще всего такое течение обусловлено формированием атравматических внутричерепных гематом, которые встречается в 15–45% случаев метастатического поражения твердой мозговой оболочки [2]. В большинстве наблюдений развиваются субдуральные гематомы, что особенно характерно для метастазов аденокарциномы [9]. Относительно редко встречаются хронические субдуральные гематомы, прилежащие к метастазу в твердой мозговой оболочке – S.-H. Tseng et al. [10] в тематическом обзоре литературы описали лишь 70 подобных случаев в мировой практике, добавив к ним четыре собственных наблюдения. Механизм формирования таких гематом остается неясен, часть авторов объясняет этот феномен повреждением вновь образованных опухолевых сосудов и перерастяжением и деформацией собственных оболочечных сосудов [11]. Другие исследователи отмечали значение нарушений реологических свойств крови вследствие паранеопластического синдрома и системной реакции на противоопухолевое лечение [12]. Также в качестве возможной причины возникновения субдуральных гематом в области метастатических поражений рассматривали некроз опухоли [13]. Chenhui Zhao et al. [14] представили серию из девяти наблюдений, где на фоне хронических субдуральных гематом в области интрадуральных метастазов отмечалось развитие острых эпидуральных кровоизлияний. Описаны также случаи тромбоза синусов твердой мозговой оболочки при располагающихся в их области крупных дуральных метастазах [15].

В описанном нами случае судить о наличии предшествующего неврологического дефицита у больного не представлялось возможным ввиду недостаточности анамнестических данных. Тем не менее острое ухудшение состояния, вероятно, было вызвано повторным кровоизлиянием на фоне имевшейся хронической субдуральной гематомы.

Хирургическое удаление считается наиболее радикальным вариантом лечения интрадуральных метастазов [3]. Операция – метод выбора при единичных очагах доступной локализации, в то время как наличие множественных метастазов служит для нее относительным противопоказанием. Вмешательство должно выполняться с соблюдением онкологических принципов, наиболее предпочтительна резекция пораженной ткани единым блоком. Особые технические сложности могут возникнуть в случаях вовлечения в процесс крупных венозных коллекторов. Развитие внутричерепных кровоизлияний на фоне интрадуральных метастазов служит отдельным показанием к хирургическому лечению. В подобных случаях преобладающей проблемой становится повышение внутричерепного

давления и развитие дислокационного синдрома. Таким образом, к первоочередным целям хирургического вмешательства в данной ситуации относится эвакуация гематомы, после чего выполняется удаление опухолевой ткани. Вопрос тактики при вовлечении в патологический процесс стенок синусов в настоящее время изучен недостаточно ввиду малого количества наблюдений и отсутствия убедительной статистики послеоперационных осложнений. В описанном случае решение об иссечении пораженной стенки сагиттального синуса было принято с целью предотвращения продолжающегося кровотечения при неполном удалении патологического очага. С учетом малых размеров дефекта синуса дополнительных мер по его реконструкции не потребовалось. Пластика твердой мозговой оболочки считается обязательным условием при удалении дуральных опухолей. В нашей клинике предпочтение в подобных ситуациях отдается широкой фасции бедра, однако в описанном наблюдении с учетом тяжести состояния пациента использовалась легкодоступная фасция височной мышцы.

Заключение

Метастатическое поражение твердой мозговой оболочки относится к редким проявлениям поздних стадий онкологических заболеваний. Тактика лечения здесь во многом зависит от фенотипа первичной опухоли, наличия метастазов других локализаций, выраженности неврологического дефицита и общего состояния больного. Кровоизлияние на фоне метастазов в твердой мозговой оболочке считается дополнительным фактором, определяющим предпочтительный метод терапии. В случае значительного объема интракраниальной гематомы и развития дислокационной симптоматики показано экстренное вмешательство с целью снижения внутричерепного давления путем эвакуации свернувшейся крови.

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.

Информация об участии авторов

Концепция и дизайн исследования – ДВЗ, ДСИ, ВАП.

Сбор и обработка материала – МСП, ДСИ.

Написание текста – ДСИ.

Редактирование – СНВ, АВЛ.

Литература / References

1. Harrison RA, Nam JY, Weathers SP, DeMonte F. Intracranial dural, calvarial, and skull base metastases. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:205–25.
2. Kleinschmidt-Demasters BK. Dural metastases: A retrospective surgical and autopsy series. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:880–7.
3. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Mokhtari K, Hildebrand J, Delattre J-Y. Dural metastases. *J Neurooncol*. 2005;75(1):57–61.
4. Nayak L, Abrey LE, Iwamoto FM. Intracranial dural metastases. *Cancer*. 2009;115(9):1947–53.
5. Maroldi R, Ambrosi C, Farina D. Metastatic disease of the brain: Extra-axial metastases (skull, dura, leptomeningeal) and tumour spread. *Eur Radiol*. 2005;15:617–26.
6. Jiang W, Liu J, Gullane P, Gentili F, Wharen R, Kim B, DeMonte F. Non-contiguous meningeal metastases of olfactory neuroblastoma. *J Neurooncol*. 2015;126. doi: 10.1007/s11060-015-1935-6
7. Da Silva AN, Schiff D. Dural and skull base metastases. *Cancer Treat Res*. 2007;136:117–41.
8. Savage NM, Alleyne CH, Vender JR, Figueroa R, Zhang H, Samuel TA, Sharma S. Dural-based metastatic carcinomas mimicking primary CNS neoplasia: Report of 7 cases emphasizing the role of timely surgery and accurate pathologic evaluation. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(5):530–40.
9. Kunii N, Morita A, Yoshikawa G, Kirino T. Subdural hematoma associated with dural metastasis – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005;45(10):519–22.
10. Tseng S-H, Liao C-C, Lin S-M, Chen Y, Shun C-T. Dural metastasis in patients with malignant neoplasm and chronic subdural hematoma. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(1):43–6.
11. Barrios L, Clement R, Visseaux G, Bord E, Le Gall F, Rodat O. A case of atypical chronic subdural hematoma: A spontaneous rupture of dural lymphoma nodule. *J Forensic Leg Med*. 2014;22:145–7.
12. George KJ, Lau A, Ellis M, Kiehl T-R, Fehlings MG. Metastatic coagulopathic subdural hematoma: A dismal prognosis. *Surg Neurol Int*. 2012;3:60. doi: 10.4103/2152-7806.97004
13. Rodas RA, Greenberg HS. Dural, calvarial and skull base metastasis. Vecet CJ, ed. *Handbook of Clinical Neurology: Part III. Neuro-Oncology*. Vol. 25(69). Amsterdam: Elsevier Science; 1997:123–34.
14. Zhao C, Wei Y, Liu J, Xu S, Jiang X, Di G. Spontaneous acute epidural hematoma associated with chronic subdural hematoma due to dural metastasis of gastric carcinoma: A case report and literature review. *Int J Neurosci*. 2021;131(4):405–10.
15. Raizer JJ, DeAngelis LM. Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. *Neurol*. 2000;54:1222–6.

УДК 617.7-02:616.995.132

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-93-95

Редкая форма токсокароза глаз у пациента 46 лет

Н.А. Шульгина^{1, 2}, Л.В. Доронина²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Владивостокский клинико-диагностический центр, Владивосток, Россия

На клиническом примере продемонстрирована редкая клиническая форма ларвального токсокарозного конъюнктивита с псевдоопухолью орбиты и поражением верхней прямой мышцы глаза, вызванная мигрирующими личинками токсокар у пациента 46 лет.

Ключевые слова: ларвальный токсокароз, конъюнктивит, псевдоопухоль, миозит

Поступила в редакцию 07.06.2021. Получена после доработки 14.06.2021. Принята к печати 08.08.2021

Для цитирования: Шульгина Н.А., Доронина Л.В. Редкая форма токсокароза глаз у пациента 46 лет. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:93–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-93-95

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

Rare form of eye toxocarosis in a 46-year-old patient

N.A. Shulgina,^{1,2} L.V. Doronina²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;² Vladivostok Clinical Diagnostic Center, Vladivostok, Russia

Summary: Rare clinical form of larval toxocarus conjunctivitis with pseudotumor of the orbit and superior rectus muscle of eye lesion is demonstrated. It was caused by migrating toxocar larvae. The patient was 46 years old.

Keywords: larval toxocariasis, conjunctivitis, pseudotumor, myositis

Received 7 June 2021; Revised 14 June 2021; Accepted 8 August 2021

For citation: Shulgina NA, Doronina LV. Rare form of eye toxocarosis in a 46-year-old patient. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:93–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-93-95

Corresponding author: Natalia Shulgina, MD, PhD, assistant, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3105-2562; e-mail: fobos77757@mail.ru

Глазной токсокароз возникает после попадания яиц собачьей аскариды (*Toxocara canis*) в тонкий кишечник человека. Выход личинки (ларвы) из яйца и проникновение в систему кровотока приводит к ее заносу в различные органы (печень, легкие, мозг, скелетные мышцы, глаз и др.). В организме человека токсокара не вырастает до половозрелой особи. В органах, где она фиксируется, формируется гранулема.

Ларвальный токсокароз встречается в странах с умеренным и жарким климатом. В России число больных токсокарозом составляет 380 на 100 тыс. населения, что значительно превышает аналогичный показатель для наиболее известной глистной инвазии – аскаридоза [1]. Инфицирование человека происходит при заглатывании яиц гельминтов с землей, через грязные руки, немытые овощи и фрукты, воду. Чаще заражаются дети, имеющие более тесный контакт с животными (собаками, кошками), землей, песком и несоблюдающие правила гигиены. Группу риска среди взрослых составляют рабочие коммунальных служб, продавцы овощей, огородники, ветеринары, работники питомников для собак.

В большинстве случаев инфицированность токсокарами длительное время протекает бессимптомно

и выявляется случайно при обнаружении эозинофильного лейкоцитоза или специфических антител. По характеру симптоматики выделяют несколько клинических форм заболевания. На долю висцерального токсокароза приходится 20–36 %, глазной формы – 26–67 %, других (неврологической, кожной) – 13 % наблюдений [2–4].

Глазной токсокароз чаще обусловлен инвазией небольшого количества личинок. Обычно поражается один глаз, гораздо реже встречается двустороннее заболевание. Чаще эта форма токсокароза наблюдается у школьников (мальчиков 6–8 лет). Клиника ее может характеризоваться ослаблением остроты зрения, частичным дефектом поля зрения, косоглазием, беложелтым свечением зрачка (лейкокория), снижением прозрачности роговицы из-за воспаления (кератита). Детальный осмотр (биомикроскопия и офтальмоскопия) позволяет выявить типичные клинические формы токсокароза: ларвальный эндофтальмит, задний гранулематозный хориоретинит, периферический гранулематозный хориоретинит, неврит и нейроретинит, внутриглазную мигрирующую личинку, ларвальный кератоконъюнктивит. Если внутриглазная мигрирующая личинка, задний и периферический

гранулематозный хориоретиниты, а также ларвальный эндофтальмит считаются наиболее частыми формами поражения глаз, то ларвальный кератоконъюнктивит более редок [5–7].

Диагностика токсокароза сложна. У пациентов с системным поражением в клиническом анализе крови может отмечаться лейкоцитоз с эозинофилией. При глазной форме заболевания уровень эозинофилов крови может оставаться в пределах нормы или повышаться незначительно. Основным методом диагностики – обнаружение повышенного титра специфического иммуноглобулина G в иммуноферментном анализе (ИФА) крови – 1:800 и более. Лечение токсокароза наиболее эффективно антигельминтным препаратом альбендазол (немазол) [8]. Приводим собственное наблюдение.

Пациент 46 лет, гражданин Вьетнама, обратился на прием к врачу-офтальмологу Владивостокского клинико-диагностического центра в марте 2020 г. На момент обращения предъявлял жалобы на покраснение левого глаза. Этот глаз периодически краснел в течение предшествующих четырех лет. За это время пациент не обследовался и не лечился. Сильное покраснение появилось за два месяца до обращения после операции холецистэктомии. Правый глаз плохо видел с детства по причине высокой близорукости и амблиопии тяжелой степени. При первом обращении острота зрения правого глаза 0,1, не корректируется. Острота зрения левого глаза – 1,0. Положение глаз в орбитах правильное, движения в полном объеме. Конъюнктива левого глаза над верхним лимбом на протяжении 15–16 мм гиперемирована, отечная. На конъюнктиве правого глаза бледно-розовый приподнятый отечный участок размером 5×5 мм по типу гранулемы (рис. 1). Роговицы и влага передней камеры обоих глаз прозрачные, радужки обычного цвета, реакция зрачков на свет живая. Справа помутнение хрусталика по задней капсуле, слева хрусталик прозрачный. Стекловидные тела прозрачные, диски зрительных нервов бледно-розовые с четкими контурами. Ход и калибр сосудов не изменены. В макулярной зоне и на периферии сетчатки кровоизлияний и дистрофических очагов не обнаружено. Внутриглазное давление справа и слева 19 и 18 мм рт. ст., соответственно. Периметрия на белую метку в норме. Данные авторефрактометрии выявили справа миопический астигматизм силой 6,5 диоптрии и близорукость высокой степени в 9,75 диоптрии. При ультразвуковом исследовании передне-задний размер правого глаза – 25,5 мм, левого – 24 мм, хрусталики с обеих сторон по 4 мм. Справа – легкая деструкция стекловидного тела. Сетчатка обоих глаз прилежит к подлежащим тканям. В ретробульбарном пространстве слева определялось гипоехогенное образование округлой формы размером 12,5×6,4 мм (рис. 2). Для инстилляции в оба глаза назначены антисептик (пиклоксидин) и негормональный противовоспалительный препарат (индометацин).

При дополнительном инструментальном и лабораторном обследовании и при повторном осмотре через три недели офтальмологический статус без динамики. Клинический анализ крови: лейкоциты – $6,76 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,78 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 174 г/л, тромбоциты – $135 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – $3,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 2 мм/час, ЭДС – отр. Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,95 ммоль/л. HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) – 3330,61 (положительно), HBsAg – подтверждающий тест положительный, anti-HCV (антитела к антигенам вируса гепатита С) – 0,06 (отрицательно). Магнито-резонансное



Рис. 1. Изменения конъюнктивы глаз при ларвальном токсокарозе.

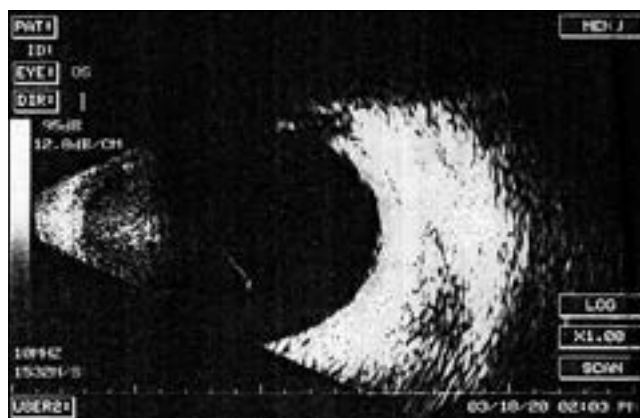


Рис. 2. Гипоехогенное образование в ретробульбарном пространстве левого глаза. Сонограмма.

исследование орбит: картина умеренного утолщения верхней прямой мышцы левого глаза (дифференцировать идиопатическую псевдоопухоль орбиты и миозит). Синусит. Глазное яблоко и видимые отделы головного мозга без изменений.

При ИФА крови выявлены высокие титры антител к токсокаре (иммуноглобулин G – 1:1600). Консультация инфекциониста: «Токсокароз, кожная форма, хроническое течение, нельзя исключить глазную форму заболевания. Хронический вирусный гепатит В, минимальная степень биохимической активности». Рекомендовано лечение в условиях инфекционного стационара: альбендазол (немазол) 200 мг по 1 табл. два раза в день (10–14 дней), кларитин 10 мг по 1 табл. (10–14 дней). Полный клинический офтальмологический диагноз: «Ларвальный токсокарозный конъюнктивит обоих глаз, псевдоопухоль орбиты, миозит верхней прямой мышцы левого глаза. Миопия высокой степени и амблиопия тяжелой степени правого глаза, осложненная катаракта правого глаза».

Данный клинический случай демонстрирует, что глазной токсокароз, который обычно бывает у детей, может обнаруживаться и у взрослых. В клинической практике чаще встречаются бактериальные и вирусные конъюнктивиты, иногда – грибковые и аллергические и редко – паразитарные. В данном наблюдении миграция личинок токсокар привела к развитию редкой глазной патологии – двухстороннему ларвальному токсокарозному конъюнктивиту, псевдоопухли орбиты и воспалению верхней прямой мышцы левого глаза. С учетом сочетания глазной патологии с кожной формой токсокароза понадобилось лечение в условиях инфекционного стационара. На фоне этиологической

терапии гибель личинок происходит не сразу, и поэтому требуется динамическое наблюдение офтальмолога и инфекциониста. Необходимость проведения повторных антигельминтных курсов в последующем решается на основании клинических проявлений и уровня специфического иммуноглобулина G в крови.

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. Чернова Т.М., Булина О.В. Токсокароз в практике детского врача. *Педиатр.* 2010;1(2):119–24. [Chernova TM, Bulina OV. Toxocarosis in the practice of a pediatric doctor. *Pediatrician.* 2010;1(2):119–24 (In Russ).]
2. Поляков В.Е., Лысенко А.Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.И. Токсокароз у детей и подростков. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2004;6:43–6. [Polyakov VE, Lysenko AY, Konstantinova TN, Avdyukhina TI. Toksokaroz in children and adolescents. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2004;6:43–6 (In Russ).]
3. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie Ph. La toxocarose une zoonose helminthique majeure. *Rev Med Vet.* 1994;145:611–27.
4. Schantz PM. Toxocara larva migrans now. *Am J Trop Med Hyd.* 2009;4:21–34.
5. Майчук Ю.Ф. *Паразитарные заболевания глаз.* М.: Медицина, 1988. [Maichuk YuF. *Parasitic eye diseases.* Moscow: Meditsina; 1988 (In Russ).]
6. Кански Д. *Клиническая офтальмология: систематизированный подход* / под. ред. В.П. Еричева. М.: Логосфера, 2012. [Kanski J. *Clinical Ophthalmology.* Moscow: Logosphaera; 2012 (In Russ).]
7. Бодня Е.И., Бодня И.П., Аль Хатиб А. Поражение глаз при токсокарозе. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2016;5(2):227–33. [Bodnya EI, Bodnya IP, Al Khatib A. Eye lesions in toxocariasis. *Clinical Infectology and Parasitology.* 2016;5(2):227–33 (In Russ).]
8. Barisani-Asennbauer T, Maca SM, Hauff W. Treatment of ocular toxocariasis with albendazol. *Ocul Pharmacol Ther.* 2001; 17(3):278–94.

УДК 616.316-006-089.168.1-06

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-96-98

Результаты лечения пациентов с послеоперационными осложнениями после удаления доброкачественных новообразований слюнных желез

А.А. Бочарников¹, А.М. Ковалевский²¹ Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: повышение эффективности профилактики и лечения послеоперационных осложнений у пациентов с доброкачественными новообразованиями слюнных желез путем комплекса медикаментозного лечения, рефлексотерапии и гирудотерапии. **Материал и методы.** 94 пациента с послеоперационными мимическими расстройствами и парестезиями, возникшими после субтотальной резекции околоушной слюнной железы по поводу плеоморфных аденом, были разделены на две группы. Контрольную группу сформировали 44 человека, которым проводилось общепринятое медикаментозное лечение подобных осложнений, основную группу – 50 пациентов, у которых дополнительно применялись рефлекс- и гирудотерапия. **Результаты.** Продолжительность восстановления двигательной функции мимических мышц на стороне поражения в основной группе составила в среднем 31,2, в контрольной – 182 дня. **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало неоспоримые преимущества комплексного подхода с использованием акупунктуры и гирудотерапии, как дополнения к базовому медикаментозному лечению, у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных новообразований слюнных желез.

Ключевые слова: опухоли слюнных желез, оперативное лечение, мимические расстройства, парестезии, реабилитация
Поступила в редакцию 14.04.2021. Получена после доработки 25.06.2021. Принята к печати 23.07.2021

Для цитирования: Бочарников А.А., Ковалевский А.М. Результаты лечения пациентов с послеоперационными осложнениями после удаления доброкачественных новообразований слюнных желез. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:96–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-96-98

Для корреспонденции: Бочарников Александр Александрович – врач ПЦМГ (690080, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е);
ORCID: 0000-0002-3377-7962; e-mail: m.d._bo@dr.com

The results of the treatment of patients with postoperative complications after removal of benign tumors of the salivary glands

A.A. Bocharnikov¹, A.M. Kovalevskiy²¹ Primorskiy Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia;² Military and Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

Objective: To enhance the effectiveness of prevention and treatment of the post-operative complications among patients having benign tumor of the salivary glands by applying drug treatment, reflexology and hirudotherapy. **Methods:** 94 patients having post operational facial disorders and paresthesias appeared after subtotal parotid salivary gland resection due to pleomorphic adenoma. Patients were divided into two groups. Control group included 44 people. General drug treatment of such complications was conducted. Main group consisted of 50 patients who were prescribed reflexology and hirudotherapy. **Results:** The length of facial muscles functional recovery on the side of disorder in main group was 31.2 on average, control group – 182 days. **Conclusions:** Conducted research demonstrated undeniable advantages of the complex approach applying acupuncture and hirudotherapy as an addition to the basic drug treatment among patients operated on benign tumor of the salivary glands.

Keywords: tumors of the salivary glands, surgical treatment, mimic disorders, paresthesias, rehabilitation

Received 14 April 2021; Revised 25 June 2021; Accepted 23 July 2021

For citation: Bocharnikov AA, Kovalevskiy AM. The results of the treatment of patients with postoperative complications after removal of benign tumors of the salivary glands. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:96–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-96-98

Corresponding author: Alexander A. Bocharnikov, MD, Primorskiy Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St., Vladivostok, 690080, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3377-7962; e-mail: m.d._bo@dr.com

Статистические данные о послеоперационных осложнениях при доброкачественных новообразованиях слюнных желез в современной литературе освещены мало, отмечается лишь их более высокая частота среди женщин [1]. Чаще всего здесь регистрируются травмы ветвей лицевого нерва, обычно (до 50 % случаев) с парезом мимической мускулатуры. Парез, кроме прямого

повреждения нерва, может быть связан с перифокальным воспалением и отеком тканей в зоне вмешательства или с сопутствующими очагами хронической одонтогенной инфекции [2, 5].

Комплексные методы медикаментозного лечения и физиотерапии, направленные на устранение послеоперационного пареза мимической мускулатуры,

часто оказываются недостаточно эффективными, а реабилитационный период может достигать одного года или более. Кроме того, для пациентов, оперированных по поводу доброкачественных новообразований слюнных желез, это важная косметическая проблема [3]. При консервативном лечении лицевой невралгии высокоэффективны методы рефлексотерапии. Они демонстрируют выраженные противовоспалительный и противоотечный эффекты, способствуют восстановлению нервной проводимости, уменьшают сроки реабилитации пациентов [4]. Известно и благоприятное влияние гирудотерапии на течение хронического генерализованного пародонтита [6, 7].

Целью настоящего исследования стало повышение эффективности профилактики и лечения послеоперационных осложнений у пациентов с доброкачественными новообразованиями слюнных желез путем комплекса медикаментозного лечения, рефлексотерапии и гирудотерапии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 94 наблюдений с послеоперационными мимическими расстройствами и парестезиями, возникшими после субтотальной резекции околоушной слюнной железы по поводу плеоморфного аденомы преимущественно (80 %) левосторонней локализации. Пациенты были условно разделены на две группы. Контролем послужили 44 случая, где использовались общепринятые методы лечения подобных осложнений, основную группу сформировали 50 человек, у которых дополнительно применялись рефлексотерапия и гирудотерапия. Диффузной нейропатии в анамнезе, анатомических приобретенных и врожденных дефектов, как и приобретенных или врожденных функциональных нарушений мимики лица, у этих пациентов не отмечалось. До мероприятий по профессиональной гигиене полости рта все пациенты проходили комплексное стоматологическое обследование с измерением глубины пародонтальных карманов и вычислением стоматологических индексов [8, 9]. При хроническом гранулематозном и хроническом гранулирующем периодонтите пораженные зубы перед оперативным вмешательством удаляли. Непосредственные результаты лечения оценивали в течение месяца, ближайшие – в течение шести месяцев и отдаленные – на протяжении года после оперативного вмешательства.

Сразу после операции, а также с учетом остаточных явлений пареза мимической мускулатуры, через месяц и полгода после нее выполнялось электромиографическое исследование. Ведение послеоперационных ран осуществлялось по бесперевязочной методике с применением стерильных стрип-полосок «Омнистрип» (Paul Hartmann). Пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом назначалось полоскание полости рта 0,05 % раствором хлоргексидина четыре

раза в день 10-дневным курсом. Во всех случаях на пять дней давались таблетированный дексаметазон (по 16 мг один раз в день, утром) и комплекс витаминов B₆ и B₁₂ (по одному драже три раза в день в течение месяца). Дополнительно через пять дней выписывались таблетки ипидакрина гидрохлорида: по 20 мг два раза в день в течение 14 дней. Также в течение месяца проводилась гимнастика мимических мышц с повторным курсом через месяц.

Пациентам основной группы дополнительно назначались курсы рефлексотерапии и гирудотерапии. Рефлексотерапия выполнялась по правилам традиционной китайской акупунктуры. Воздействие осуществлялось по принципу выбора локальных точек в области лица, как на больной, так и на здоровой стороне, сегментарных (точки воротниковой области и затылка) в сочетании с отдаленными точками по ходу каналов. Гирудотерапия также была ориентирована на локальные точки в зоне вмешательства и послеоперационного рубца.

Результаты исследования

В основной группе пациентов степень тяжести пареза мимической мускулатуры снизилась за месяц по шкале К.М. Rosler (1995) с 3-й до 1-й степени, симметрия лица восстановилась во всех случаях, отсутствовали патологические произвольные движения, синкинезии и нарушения функций мимических мышц, как в покое, так и при произвольных движениях. В контрольной группе степень тяжести пареза мимической мускулатуры по той же шкале через месяц уменьшилась с 3-й в среднем до 2,6 степени. Продолжительность восстановления двигательной функции мимических мышц на стороне поражения в основной группе составила в среднем 31,2, в контрольной – 182 дня.

Обсуждение полученных данных

Для активации восстановления двигательной функции мимических мышц после удаления доброкачественных новообразований слюнных желез медикаментозное лечение целесообразно сочетать с рефлексотерапией, как с целью улучшения проводимости волокон лицевого нерва, так и для снижения мышечного тонуса и нормализации кровообращения в мимических мышцах. Предлагаемое комплексное лечение способствует сокращению сроков послеоперационной реабилитации, более благоприятному течению хронического генерализованного пародонтита и уменьшает риск послеоперационных воспалительных осложнений.

Проведенное исследование продемонстрировало неоспоримые преимущества комплексного подхода с использованием акупунктуры и гирудотерапии, как дополнения к базовому медикаментозному лечению, у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных новообразований слюнных желез.

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. Агапов В.С., Ланюк С.В. Смешанные опухоли околоушных слюнных желез. *Стоматология*. 1998;4:28–31. [Agapov VS, Lanuk SV. Smeshannye opuholi okoloushnykh slunnih gelez. *Stomatologia*. 1998;4:28–31 (In Russ).]
2. El-Shakhs S, Khalil A, Abdou AG. Facial nerve preservation in total parotidectomy for parotid tumors: A review of 27 cases. *Ear, Nose & Throat J*. 2013;92(6). doi: 10.1177/014556131309200611
3. Akintububo OB, Ogundipe OK, Kaltungo ZY, Guduf MI, Pindiga UH, Abdullahi YM. Giant parotid pleomorphic adenoma in a Nigerian male. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(5):681–4.
4. Савицкая Н.Г., Супонева Н.А., Остафийчук А.В., Янкевич Д.С. Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической нейропатии лицевого нерва. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;4:36–42. [Savitskaya NG, Suponeva NA, Ostafeichuk AV, Yankevich DS. Electroneuromyographic parameters as prognostic criteria in facial nerve palsy outcome. *Neuromuscular Diseases*. 2012;4:36–42 (In Russ).]
5. Бойко Э.В., Гофман В.Р., Сосновский С.В., Ковалевский А.М., Харитонов Н.Н. О влиянии очагов хронической инфекции ЛОР-органов и одонтогенной инфекции в рецидивировании отслойки сетчатки. *Российская отоларингология*. 2008;4:20–6. [Boiko EV, Gofman VP, Sosnovski SB, Kovalevski AM, Haritonova NN. O vlianii ochagov hronicheskoi infekcii LOR organov i odontogenoi infekcii v recidivirovanii otsloiki setchetki. *Rossiyskaya Otolaringologia*. 2008;4:20–6 (In Russ).]
6. Gröbe A, Michalsen A, Hanken H, Schmelzle R, Heiland M, Blessmann M. Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(1):221–7.
7. Lee MS, Ernst E. Acupuncture for surgical conditions: An overview of systematic reviews. *Int J Clin Pract*. 2014;23(3):783–9.
8. Леус П.А. Комплексный периодонтальный индекс. *Стоматология*. 1988;67(1):28–9. [Leus PA. Kompleksni periodontalni indeks. *Stomatologia*. 1988;67(1):28–9 (In Russ).]
9. Russell AL. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J Dent Res*. 1956;35(3):350–9.

УДК 617.7-089-085.33

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-99-100

Местная предоперационная антибиотикопрофилактика в детской и взрослой офтальмохирургии в Приморском крае

Е.С. Можилевская¹, В.Я. Мельников², В.В. Титовец¹, Е.А. Абдуллин¹, А.Ф. Колесник¹, Е.В. Гиренок²

¹ Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Проведен ретроспективный анализ хирургической активности детского и взрослого офтальмологических отделений ККБ № 2 на основе результатов лечения 1298 детей и 11922 взрослых с 01.01.2018 по 25.12.2020. Большая часть вмешательств (51 %) в педиатрической практике была предпринята по поводу косоглазия, а среди взрослых пациентов (56 %) – по поводу катаракты. Периоперационная антибиотикотерапия позволила полностью избежать воспалительных осложнений.

Ключевые слова: офтальмохирургия, антибиотикопрофилактика

Поступила в редакцию 24.04.2021. Получена после доработки 12.05.2021. Принята к печати 05.08.2021

Для цитирования: Можилевская Е.С., Мельников В.Я., Титовец В.В., Абдуллин Е.А., Колесник А.Ф., Гиренок Е.В. Местная предоперационная антибиотикопрофилактика в детской и взрослой офтальмохирургии в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:99–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-99-100

Для корреспонденции: Гиренок Екатерина Витальевна – ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-0001-7545; e-mail: katti.ru@mail.ru

Local preoperative antibiotic prophylaxis in pediatric and adult ophthalmic surgery in Primorsky Region

E.S. Mozhilevskaya,¹ V.Ya. Melnikov,² V.V. Titovets,¹ E.A. Abdullin,¹ A.F. Kolesnik,¹ E.V. Girenok²

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Retrospective analysis of the surgical activity in children and adult ophthalmological departments in Regional Clinical Hospital No. 2 was conducted on the basis of the treatment outcomes of 1,928 children and 11,922 adults for the period from 01.01.2018 to 25.12.2018. Major part of surgeries (51 %) in a pediatric practice was directed at strabismus, among adult patients (56 %) – aimed at cataract. Perioperative antibiotic prophylaxis allowed avoiding inflammatory complications completely.

Keywords: ophthalmic surgery, antibiotic prophylaxis

Received 24 April 2021; Revised 12 May 2021; Accepted 5 August 2021

For citation: Mozhilevskaya ES, Melnikov VYa, Titovets VV, Abdullin EA, Kolesnik AF, Girenok EV. Local preoperative antibiotic prophylaxis in pediatric and adult ophthalmic surgery in Primorsky Region. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:99–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-99-100

Corresponding author: Ekaterina V. Girenok, MD, resident of the Ophthalmology and Otorhinolaryngology Department, Pacific State Medical University; ORCID: 0000-0002-0001-7545; e-mail: katti.ru@mail.ru

Одним из самых опасных осложнений офтальмохирургических вмешательств остается эндофтальмит, который может вызвать значительное и необратимое снижение зрительных функций и ухудшение качества жизни пациентов. По данным мультицентрового исследования Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов, эндофтальмиты вызываются в основном стафилококками (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. hominis*, *S. warneri*) и стрептококками (*S. pneumoniae*, *S. salivarius*, *S. suis*, *S. sanguinis*, *S. oralis*). К факторам риска послеоперационного эндофтальмита отнесены возраст пациента, мужской пол, использование силиконовых (а не акриловых) интраокулярных линз, местная антибиотикопрофилактика левофлоксацином. Значительно снижает вероятность эндофтальмита внутрикамерное введение цефуроксима (в России

нет зарегистрированной формы данного препарата для внутрикамерного введения) [1]. В отечественных федеральных клинических рекомендациях указано местное капельное введение антибиотиков в течение 2–24 часов и субконъюнктивальное – после процедуры. Исследования российских и зарубежных авторов доказывают необходимость периоперационной антибиотикотерапии при офтальмологических внутриглазных вмешательствах [2–4].

За рубежом для предупреждения воспалительных осложнений офтальмологических вмешательств (эндофтальмита и целлюлита) перед операцией используют раствор повидон-йода 5 %, интраоперационно – антибиотики местного действия и в послеоперационном режиме – антибиотики/стероиды местного действия [5]. В офтальмологических

Таблица 1

Хирургическая активность детского офтальмологического отделения (микрохирургии глаза) за 2018–2020 гг.

Показания и виды операций	Количество операций, абс.		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Косоглазие	225	327	116
Миопия	108	93	47
Халазион	55	40	65
Новообразование	18	29	14
Травма	19	6	6
Птоз (5-й уровень)	7	8	–
Катаракта	7	2	2
Глаукома	3	–	–
Реваскуляризация ^а	4	–	6
Зондирование	–	34	19
Прочие ^б	–	–	38
<i>Всего:</i>	446	539	313

^а Заднего сегмента глаза.

^б Вмешательства без вскрытия фиброзной капсулы.

отделениях микрохирургии глаза ККБ № 2 во всех случаях выполнялась местная предоперационная подготовка: тобрамицин местно капельно (по капле каждые 15 минут за час до операции).

Проведен ретроспективный анализ хирургической активности детского и взрослого офтальмологических отделений ККБ № 2 на основе результатов лечения 1298 детей и 11922 взрослых с 01.01.2018 по 25.12.2020. Большая часть вмешательств (51 %) в педиатрической практике была предпринята по поводу косоглазия, а среди взрослых пациентов (56 %) – по поводу катаракты (табл. 1, 2). Периоперационная антибиотикотерапия позволила полностью избежать воспалительных осложнений.

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.

Информация об участии авторов

Концепция и дизайн исследования – ВЯМ, ВВТ, ЕАА

Сбор и обработка материала – ЕСМ, ЕАА, АФК

Статистическая обработка – ЕСМ

Таблица 2

Хирургическая активность взрослого офтальмологического отделения (микрохирургии глаза) за 2018–2020 гг.

Показания и виды операций	Количество операций, абс.		
	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Катаракта	3300	1999	1371
Интравитреальные операции	602	669	706
Интравитреальное введение ИА ^а	476	410	400
Травма	132	123	56
Глаукома	53	210	173
Парацентез и др. ^б	73	82	49
Лазерные операции	36	77	139
Энуклеация, эвисцерация	17	32	19
Косоглазие	15	15	6
Прочие ^б	109	484	89
<i>Всего:</i>	4813	4101	3008

^а Ингибиторы ангиогенеза.

^б Промывание передней камеры, склерэктомия.

^в Вмешательства без вскрытия фиброзной капсулы.

Написание текста – ЕСМ, АФК, ЕВГ

Редактирование – ВЯМ, ЕВГ

Литература / References

1. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(6):978–88. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.02.032
2. Азнабаев М.Т., Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А., Габидуллин Ю.З. Оценка эффективности методов предоперационной антибиотикопрофилактики в полостной офтальмохирургии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015;10:85–8. [Aznabaev MT, Gaisina GYa, Azamatova GA, Gabidullin YuZ. Evaluation of the effectiveness of methods of preoperative antibiotic prophylaxis in oral ophthalmic surgery. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2015;10:85–8 (In Russ).]
3. Ozkan J, Willcox M, Wemheuer B, Wilcsek G, Coroneo M, Thomas T. Biogeography of the human ocular microbiota. *Ocul Surf.* 2019;17(1):111–8.
4. 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. [Fedyashev GA, Kasatkina IS, Makarevich ES. Complications of various methods of implantation of intraocular lenses in the surgical treatment of congenital cataracts. *Pacific Medical Journal.* 2020;3:53–6 (In Russ).]
5. DeBenedictis CN, Yassin SH, Gunton K, Nelson LB, Leiby BE, Hegarty SE, Schnall B. Strabismus surgery infection prophylaxis and timing of first postoperative visit. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2019;56(6):354–9.